



Universidad  
**Católica de  
Valencia**  
San Vicente Mártir

**SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA POR COVID-19 EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE LA RIBERA:  
DESCRIPCIÓN DE CASOS Y ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD**

-

Trabajo Fin de Grado para optar al título de  
“GRADO EN MEDICINA”

-

Presentado por: María Pérez Modrego  
Tutores: Víctor Gascón Sánchez y Laura Bellver Bosch  
Valencia, a 11 de mayo de 2021

-

Quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que de alguna manera me han ayudado en la realización de este trabajo, con sus consejos, aportaciones, correcciones y críticas constructivas.

En primer lugar, a mis tutores, por su tiempo y su paciencia, especialmente cuando he estado más agobiada. Por haber confiado y haber respetado mi autonomía a la hora de elegir y diseñar el trabajo. Soy consciente del esfuerzo que ha supuesto.

Gracias, a mi prima Inés y a Carlos, que en último momento y de manera desinteresada me han apoyado en todo lo que he necesitado, me han ayudado en la estadística y siempre dicen ¡SI! cuando les pido algo.

A Javi, por el apoyo incondicional, siempre. Por ser mi mejor ejemplo de superación y generosidad, por estar en las buenas y en las no tan buenas. Gracias por tener siempre los ojos más críticos y sacar la mejor versión de mí.

A todas mis amigas, de quienes siempre he recibido palabras de ánimo y aliento. Ha sido un placer compartir estos años a vuestro lado.

Por último, el agradecimiento más profundo y sentido es para mis padres, por todos los sabios consejos y comprensión. Siempre habéis estado ahí para mí. Gracias por acompañarme en este proyecto de vida y brindarme esta oportunidad.

Muchas gracias a todos.

## ÍNDICE DE TEXTO

<b>ÍNDICE DE ACRÓNIMOS .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1. SARS-CoV-2: NUEVO VIRUS EMERGENTE .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS .....</b>	<b>3</b>
1.2.1 INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA .....	4
1.2.2 TRANSMISIÓN .....	5
1.2.3 PERIODO DE INCUBACIÓN .....	5
1.2.4 FACTORES DE RIESGO Y DE MAL PRONÓSTICO .....	6
<b>2. SDRA / COVID-19 .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 TIPIFICACIÓN DEL SDRA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 FISIOPATOLOGÍA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>11</b>
<b>2.5 MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 OTRAS AFECTACIONES POR ÓRGANOS.....</b>	<b>14</b>
<b>2.7 TRATAMIENTO .....</b>	<b>15</b>
2.7.1 TRATAMIENTO MÉDICO .....	15
2.7.2 SOPORTE VENTILATORIO .....	19
2.7.3 POSICIÓN EN PRONO .....	21
<b>3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>1. OBJETIVO PRINCIPAL.....</b>	<b>25</b>
<b>2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>25</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
<b>1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>26</b>
<b>2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>26</b>

<b>3. VARIABLES .....</b>	<b>26</b>
<b>4. ANÁLISIS DE LABORATORIO .....</b>	<b>28</b>
<b>5. DISEÑO ESTADÍSTICO .....</b>	<b>28</b>
<b>6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>29</b>
<b>CRONOGRAMA DEL ESTUDIO .....</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES .....</b>	<b>31</b>
<b>2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD.....</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>47</b>
<b>1. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS E IMPLICACIONES PARA LA     INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>2. COMPARACIÓN SDRA “CLÁSICO” CON SDRA POR SARS-CoV-2 .....</b>	<b>51</b>
<b>3. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>54</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>65</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1</b> - Comparativa SDRA "clásico" y SDRA por SARS-CoV-2.....	13
<b>TABLA 2</b> - Descripción General de las pautas de tratamiento de la IDSA .....	18
<b>TABLA 3</b> - Recopilación de directrices para el manejo del SDRA por COVID-19.....	20
<b>TABLA 4</b> - Criterios clínicos y gasométricos para indicar soporte respiratorio. ....	20
<b>TABLA 5</b> - Cronograma del estudio. ....	30
<b>TABLA 6</b> - Lectura de parámetros analíticos al ingreso en UCI. ....	33
<b>TABLA 7</b> - Media de edad según mortalidad.....	37
<b>TABLA 8</b> - Distribución de la muestra por grupos de edad (<60 y ≥60) y mortalidad. .....	37
<b>TABLA 9</b> - Distribución por mortalidad y sexo.....	38
<b>TABLA 10</b> - Distribución por mortalidad y comorbilidades. ....	38
<b>TABLA 11</b> - Distribución de medias de PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> según mortalidad. ....	39
<b>TABLA 12</b> - Distribución de pacientes (%) según grupos de PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> de la clasificación de Berlín 2012 y mortalidad.....	40
<b>TABLA 13</b> - Distribución de la muestra según valor medio de parámetros analíticos y mortalidad. ....	41
<b>TABLA 14</b> - Valores medios de la escala APACHE II según mortalidad. ....	43
<b>TABLA 15</b> - Valores medios obtenidos en la escala de gravedad SOFA según mortalidad. .....	44
<b>TABLA 16</b> - Mortalidad según terapia ventilatoria.....	45
<b>TABLA 17</b> - Mortalidad en pacientes con terapia invasiva. ....	45
<b>TABLA 18</b> - Distribución de la muestra por mortalidad y uso de la técnica decúbito prono. .....	46
<b>TABLA 19</b> - Distribución de los pacientes intubados según mortalidad y decúbito prono. .....	46
<b>TABLA 20</b> - Distribución de pacientes no intubados según mortalidad y decúbito prono. .....	46
<b>TABLA 21</b> - Comparación escalas de gravedad en SDRA "clásico" y SDRA por SARS- CoV-2.....	53

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Mecanismo de entrada a la célula por el SARS-CoV-2.....	4
<b>FIGURA 2</b> - Daño alveolar difuso, extensas membranas hialinas.....	10
<b>FIGURA 3</b> - Fibrina alveolar y membranas hialinas .....	10
<b>FIGURA 4</b> - Fibrosis pulmonar .....	10
<b>FIGURA 5</b> - Modelo conceptual de la interacción entre la activación inmune y la patología clínica de pacientes con infección.....	10
<b>FIGURA 6</b> - Fenotipos propuestos por C Robba et al. en su estudio sobre el manejo de pacientes con COVID-19.....	14
<b>FIGURA 7</b> - Estrategia de soporte respiratorio en la insuficiencia respiratoria aguda, propuesta por Scala and Heunks. ....	19
<b>FIGURA 8</b> - Estrategia de tratamiento según la gravedad del SDRA. ....	21
<b>FIGURA 9</b> - Efecto de la posición de decúbito prono sobre la distribución de presiones en el pulmón.....	22
<b>FIGURA 10</b> - Distribución de pacientes por edad. ....	31
<b>FIGURA 11</b> - Diagrama de barras que muestra la distribución de pacientes, en porcentajes, según comorbilidades.....	32
<b>FIGURA 12</b> - Gráfico de la distribución de pacientes del estudio según clasificación del IMC de la OMS.....	32
<b>FIGURA 13</b> - Diagrama de barras que muestra la distribución por grupos de PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> . ....	33
<b>FIGURA 14</b> - Distribución de la administración de fármacos durante la evolución de la pandemia. ....	34
<b>FIGURA 15</b> - Distribución de los pacientes según el tipo de soporte ventilatorio empleado. ....	35
<b>FIGURA 16</b> - Gráfico de distribución en porcentajes de pacientes según uso de la técnica decúbito prono.....	35
<b>FIGURA 17</b> - Diagrama de cajas: comparación de edad entre los supervivientes (caja de la izquierda) y fallecidos (caja de la derecha) de los pacientes de la muestra. ....	38
<b>FIGURA 18</b> - Diagrama de barras que muestra la distribución de casos según mortalidad e IMC. ....	39
<b>FIGURA 19</b> - Diagrama de cajas: comparación de PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> entre los supervivientes (caja	

de la izquierda) y fallecidos (caja de la derecha) de la muestra. ....	40
<b>FIGURA 20</b> - Diagrama de cajas: Comparación de valores de LDH al ingreso entre los supervivientes (caja de la izquierda) y los fallecidos (caja de la derecha).....	41
<b>FIGURA 21</b> - Diagrama de cajas: Comparación de valores de dímero D al ingreso entre los supervivientes (caja de la izquierda) y los fallecidos (caja de la derecha).....	42
<b>FIGURA 22</b> - Diagrama de cajas: Comparación de puntuación APACHE II entre los supervivientes (caja izquierda) y los fallecidos (caja derecha). ....	43
<b>FIGURA 23</b> - Diagrama de cajas: Comparación de puntuación SOFA entre supervivientes (caja de la izquierda) y muertes (caja de la derecha) de los pacientes de la muestra.....	44
<b>FIGURA 24</b> - Diagrama de barras según mortalidad y soporte ventilatorio.....	45
<b>FIGURA 25</b> - TC de tórax de un paciente con SDRA recogido fuera del período de estudio .....	54
<b>FIGURA 26</b> - TC de tórax de un paciente del estudio con SDRA por SARS-CoV-2.....	54

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- ACE2** - Enzima convertidora de angiotensina 2
- ADAM17** - A desintegrina y metaloproteasa 17
- APACHE II** - *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*
- ARN** - Ácido ribonucleico
- COVID-19** - Enfermedad por Coronavirus 2019
- CPAP** - Presión positiva continua en la vía aérea
- DAD** - Daño alveolar difuso
- ECMO** - Oxigenación por membrana extracorpórea
- EPOC** - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FDA** - Administración de Alimentos y Medicamentos
- FiO<sub>2</sub>** - Fracción inspirada de oxígeno
- IDSA** - *Infectious Disease Society of America*
- IMC** - Índice de masa corporal
- LDH** - Lactato deshidrogenasa
- MCCU** - Medical critical care unit
- MERS** - Síndrome respiratorio de Oriente Medio
- OMS** - Organización Mundial de la Salud
- ONAF** - Oxigenoterapia nasal de alto flujo
- PaO<sub>2</sub>** - Presión parcial de oxígeno
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** - Presión parcial de oxígeno / Fracción inspirada de oxígeno
- PCR** - Proteína C reactiva
- PCR – RT** - Reacción en cadena de la transcriptasa inversa - polimerasa
- PEEP** - Presión positiva al final de la espiración
- RBD** - Dominio de unión al receptor
- SARS-CoV-2** - Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2
- SDRA** - Síndrome de dificultad respiratoria aguda
- SOFA** - Evaluación secuencial de la insuficiencia de órganos
- TC** - Tomografía computarizada
- TMPRSS2** - Serina proteasa transmembrana de tipo II
- UCI** - Unidad de cuidados intensivos
- VMI** - Ventilación mecánica invasiva
- VMNI** - Ventilación mecánica no invasiva
- VPH** - Vasoconstricción pulmonar hipóxica



## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La bibliografía sugiere que no todos los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 pueden ser englobados dentro de las formas clásicas del SDRA. Se han descritos diferencias fisiopatológicas y radiológicas significativas entre pacientes con infección por SARS-CoV-2, por lo que se ha propuesto la tipificación de la enfermedad para poder adecuar el manejo y tratamiento de esta.

### **OBJETIVO**

Describir las características del SDRA por SARS-CoV-2 en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital de La Ribera.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal realizado en el Hospital de La Ribera que incluyó a los pacientes ingresados en la UCI entre los días 18 de marzo de 2020 y 18 de marzo de 2021.

### **RESULTADOS**

Se incluyeron 101 pacientes con ingreso en la UCI. La edad media fue de  $63,4 \pm 12,7$  años y la mayoría eran hombres (67%). La hipertensión y la dislipemia fueron las comorbilidades más frecuentes (64,4% y 46,5%, respectivamente). Se obtuvo una media de  $29,5 \pm 4,5$  Kg/m<sup>2</sup> en el IMC. El 70,3% de los pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva durante una media de 12,8 días.

### **CONCLUSIÓN**

Nuestro estudio sugiere que se asocian a una mayor mortalidad durante el ingreso en la UCI por COVID-19: la **edad** avanzada ( $\geq 60$  años), valores de **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** bajos al ingreso, altos niveles de **dímero D** y **LDH** al ingreso, el uso de **terapia invasiva** y una puntuación aumentada en las escalas **APACHE II** y **SOFA**.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; SDRA

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

The bibliography suggests that not all patients with COVID-19 can be included within the classic forms of ARDS. Different pathophysiological mechanisms and significant radiological differences have been described among patients with SARS-CoV-2 infection, so some authors have proposed the typification of the disease in order to adapt its management and treatment.

### **OBJECTIVE**

To describe the characteristics of ARDS due to SARS-CoV-2 in patients admitted to the medical critical care unit (MCCU) in La Ribera Hospital (Spain).

### **DESIGN AND SETTINGS**

Descriptive, retrospective and cross-sectional study carried out at La Ribera Hospital which included patients admitted to the MCCU between March 18, 2020 and March 18, 2021.

### **RESULTS**

101 patients admitted to the ICU were included in the study. The mean age was  $63.4 \pm 12.7$  years and most of the patients were men (67%). Hypertension and dyslipidemia were the most frequent comorbidities (64.4% and 46.5%, respectively). Regarding the BMI, a mean of  $29.5 \pm 4.5$  Kg / m<sup>2</sup> was obtained. 70% of the patients required invasive mechanical ventilation for a mean of 12.8 days.

### **CONCLUSION**

Our study suggests that **advanced age** ( $\geq 60$  years), low **PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>** values at admission, high levels of **D-Dimer and LDH** at admission, the use of **intensive ventilatory therapy**, and an increased score on the **APACHE II and SOFA** scales are associated with higher mortality during admission to the MCCU due to COVID-19.

**KEY WORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; ARDS

## **INTRODUCCIÓN**

### **1. SARS-CoV-2: NUEVO VIRUS EMERGENTE**

#### **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

Durante los últimos años, cambios en nuestro estilo de vida y alimentación han llevado a la aparición de nuevos virus emergentes. La rápida urbanización con incursiones en la jungla, o la deforestación intensa transforman los ecosistemas y exponen nuevos organismos desconocidos que a menudo incluyen agentes infecciosos (1). Pasar de tener una foresta tropical a una agricultura intensiva y contaminante, con abonos y pesticidas que nunca habían entrado en ese ecosistema, altera el tipo de vectores que pueden transmitir los virus.

María Neira, directora de Salud Pública y Medio Ambiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), afirma que: *“El 70% de los últimos brotes epidémicos han comenzado con la deforestación. Los virus del ébola, el VIH o el SARS han saltado de los animales a los humanos después de la destrucción masiva de selvas y bosques tropicales”* (2).

La COVID-19 es la enfermedad causada por un betacoronavirus denominado SARS-CoV-2. Este nuevo virus fue identificado por primera vez en la ciudad china de Wuhan, en diciembre de 2019, presentando una rápida expansión; sin embargo, no fue hasta el 11 de marzo de 2020 cuando la OMS declaró la situación de pandemia. A día 29 de abril de 2021, se establece un total de 149.216.984 casos confirmados y un total de 3.144.028 fallecidos (3).

#### **1.2 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS**

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario y con envoltura que pertenecen a la familia *Coronaviridae* (4). Causan infección en los seres humanos y en varios grupos de animales, incluyendo aves y mamíferos.

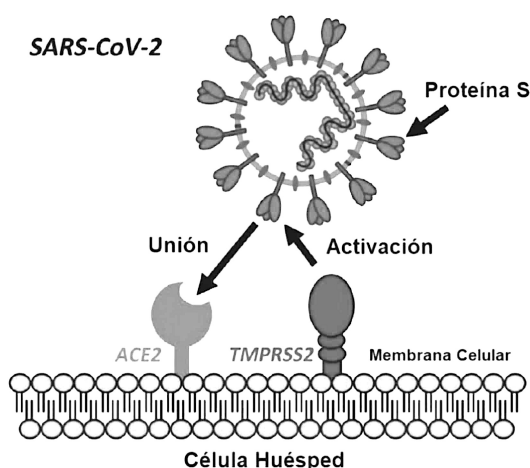
Varios miembros de esta familia circulan en la población humana y suelen conducir a enfermedades respiratorias leves; normalmente, cuadros clínicos de resfriado común con patrón estacional en invierno. Sin embargo, dos subtipos de coronavirus, el SARS-CoV y el MERS-CoV, causan cuadros clínicos más graves: el Síndrome Respiratorio Agudo Grave

(SARS) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS), respectivamente (5).

La fuente de infección del SARS-CoV-2 más probable es de origen animal, pero hasta el momento, se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos (6).

### 1.2.1 INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-150 nm de diámetro. Tienen cuatro proteínas estructurales: **proteína S** (Spike protein), **proteína E** (envoltura), **proteína M** (membrana) y **proteína N** (nucleocápside). La proteína N se encuentra en el interior del virión asociada al ARN viral. La glicoproteína S, a través del dominio de unión al receptor (RBD), reconoce y se adhiere a los receptores celulares en la célula huésped, mediando así la entrada viral, lo que resulta en la transmisión y patogénesis, FIGURA 1. Es la proteína encargada de la fusión de las membranas viral y celular.



**FIGURA 1** - Mecanismo de entrada a la célula por el SARS-CoV-2. La proteína S reconoce y se une al receptor ACE2 por medio del dominio RBD. Fuente: Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Int J Odontostomatol. 2020;14(4):501-7 (7).

La proteína S tiene dos subunidades, S1 y S2. En la subunidad S1 se localiza el RBD que permite el reconocimiento y la unión al receptor específico. Por lo tanto, es un objetivo potencial para medicamentos o vacunas. La subunidad S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular. Una vez se han fusionado, la entrada del coronavirus en las células huésped depende de la interacción entre la proteína S en la superficie del virus y las

moléculas de la **enzima convertidora de angiotensina 2** (ACE2) en las células epiteliales del pulmón, y utiliza la **serina proteasa de tipo II** (TMPRSS2) para el cebado de proteínas de pico (5).

Además de la localización pulmonar, ACE2 y TMPRSS2 también se expresan en el intestino, células epiteliales renales y células endoteliales. Las células epiteliales respiratorias e intestinales son las células diana para la replicación del SARS-CoV-2, lo que conduce a cambios citológicos y síntomas clínicos.

Por lo tanto, la enzima **ACE2** actúa como el receptor principal, que media la entrada del SARS-CoV y el SARS-CoV-2 en las células pulmonares e intestinales humanas, y tanto ACE2 como TMPRSS2 son posibles dianas terapéuticas para COVID-19.

### 1.2.2 TRANSMISIÓN

Estudios recientes consideran que el SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, principalmente mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios que emiten los pacientes infectados. Los aerosoles se pueden propagar con solo respirar, mientras que las gotas se originan al hablar, gritar, estornudar y toser, así como al cantar y tocar instrumentos de viento (8). El riesgo de esta transmisión aumenta si no se mantiene una distancia interpersonal de al menos 2 metros, si el lugar es cerrado y concurrido, y si se realizan actividades generadoras de aerosoles como el deporte, el canto, etc. También puede producirse el contagio a través de las manos u objetos contaminados, en contacto con las mucosas de las vías respiratorias y las conjuntivas (9). La transmisión vertical a través de la placenta es poco frecuente, aunque sí se ha observado expresión de receptores ACE2, así como la enzima TMPRSS2; necesarios para que se produzca la infección (10).

### 1.2.3 PERIODO DE INCUBACIÓN

Este parámetro se utiliza para calcular el tiempo de cuarentena que el contacto de un caso debe realizar para evitar la transmisión del virus a otras personas. La evidencia ha señalado la necesidad de un seguimiento estrecho de todos los contactos de un caso, independientemente de los síntomas aparentes.

La mediana del período de incubación se ha estimado en 5,1 días (IC del 95%, 4,5 a 5,8 días), y el 97,5% de los que desarrollan síntomas lo hacen dentro de los primeros 11,5 días (IC del 95%, 8,2 a 15,6 días) de la infección (11).

#### 1.2.4 FACTORES DE RIESGO Y DE MAL PRONÓSTICO

Los factores de riesgo son características que predisponen a aumentar el riesgo de enfermedad o infección. Los principales factores de riesgo incluyen la edad, el sexo masculino, la obesidad y el tabaquismo. Por otro lado, los factores pronósticos marcan la buena o mala evolución de la misma y comorbilidades crónicas como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, antecedentes de cardiopatía isquémica o la dislipemia, se han descrito como las más comunes para esta afección.

##### **EDAD**

El SARS-CoV-2 puede infectar a personas de todas las edades, pero es mucho menos común en personas menores de 14 años y a menudo, es asintomático en los jóvenes. La investigación actual sugiere que la menor susceptibilidad en los niños se debe principalmente a la escasez del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en su tracto respiratorio (12). La tasa de casos letales para COVID-19 aumenta exponencialmente con la edad, de modo que el envejecimiento se vuelve un factor de riesgo.

##### **SEXO**

Dado que TMPRSS2 es un gen asociado con los niveles de andrógenos, se produce una expresión más alta en los hombres, lo que podría explicar el porqué es más probable que desarrollen COVID-19 grave (13).

La proteína **A desintegrina** y la **metaloproteasa 17** (ADAM17) se expresan más en el pulmón y en el hígado, y están involucradas en la eliminación de proteínas de superficie como la ACE2. El aumento de ADAM17 mejora la eliminación y, por lo tanto, reduce la cantidad de ACE2 soluble, que es un medio para bloquear la entrada de SARS-CoV-2 en las células. El estradiol, que está presente en altas concentraciones en mujeres, aumenta la expresión y la actividad de ADAM17, pudiendo ser una de las causas de reducción de la prevalencia de COVID-19 en mujeres en comparación con hombres (14).

## **DIABETES**

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo de desenlace fatal de COVID-19. Teniendo en cuenta que los pacientes diabéticos suelen tener hiperglucemia, deterioro de la función inmunitaria y varias comorbilidades como hipertensión, dislipemia y enfermedad cardiovascular, este grupo es más susceptible a sufrir una infección grave por el SARS-CoV-2 (15).

## **OBESIDAD**

La obesidad se ha asociado con una afección de inflamación crónica y disminución del sistema inmunológico, lo que aumenta la susceptibilidad de un individuo a las infecciones. Por lo tanto, podría actuar como un factor de riesgo independiente para la mala progresión de la enfermedad por COVID-19 (16).

## **PARAMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS**

La linfopenia, eosinopenia, trombopenia, aumento de lactato deshidrogenasa, procalcitonina, troponina, proteína C reactiva, dímero D, IL-6 y niveles bajos de zinc están asociados con la gravedad (17).

## **PUNTUACIÓN SOFA** (*Sequential Organ Failure Assessment*)

La puntuación de la evaluación secuencial de la insuficiencia de órganos (SOFA) es una puntuación de predicción de la mortalidad que se basa en el grado de disfunción de seis sistemas de órganos.

La puntuación se calcula al ingreso y cada 24 horas hasta el alta utilizando los peores parámetros medidos durante las 24 horas previas. Un incremento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso, predice una mortalidad mayor al 49%, fuere cual fuere la puntuación inicial. En puntuaciones SOFA > 15 puntos, la mortalidad esperada es mayor al 90%.

Las puntuaciones se pueden utilizar de varias formas:

- Como puntuaciones individuales de cada órgano para determinar la progresión de la disfunción orgánica (0-4).

- Como la suma de las puntuaciones en un solo día de UCI.
- Como suma de las peores puntuaciones durante la estancia en UCI.

Se cree que proporciona una mejor estratificación del riesgo de mortalidad en los pacientes de la UCI, dado que los datos utilizados para calcular la puntuación no se limitan a los valores de ingreso (18).

### **APACHE II** (*Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*)

El APACHE II es un sistema de clasificación de gravedad de enfermedad y una herramienta pronóstica que utiliza una puntuación basada en 12 mediciones fisiológicas de rutina, la edad y el estado de salud anterior. Se recogen los peores valores durante las primeras 24h de ingreso en UCI y se analizan mediante una ecuación logística que permite evaluar (siempre desde el punto de vista estadístico) la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual. Al contrario que la escala SOFA, no se recalcula durante la estancia del paciente. Valores más altos se relacionan con el aumento de la mortalidad.

Este índice de puntuación se puede utilizar para evaluar el uso de los recursos hospitalarios y comparar la eficacia de los cuidados intensivos en diferentes hospitales o en el tiempo (19).



## 2. SDRA / COVID-19

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) supone una gran carga asistencial en las unidades de cuidados intensivos, no sólo por sus tasas de mortalidad sino también debido al alto consumo de recursos, funcionalidad y consecuencias neuropsicológicas de los pacientes a largo plazo (20).

La bibliografía sugiere que los pacientes con neumonía por COVID-19 presentan o desarrollan características peculiares que los diferencian de aquellos con SDRA “clásico”. Algunos autores incluso proponen renombrar la nomenclatura del SDRA para que la COVID-19 pueda identificarse como distinto del SDRA “clásico” (21).

### 2.1 TIPIFICACIÓN DEL SDRA

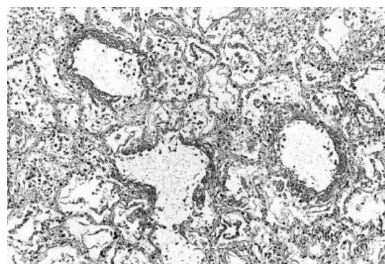
El grupo internacional de ventilación mecánica *WeVent* propuso, a finales de marzo de 2020, la tipificación del SDRA en dos cuadros diferentes: por un lado, el SDRA clásico, que se caracteriza principalmente por una infiltración radiológica significativa y una baja complianza pulmonar; y el SDRA producido por el SARS-CoV-2, en el que existe una complianza adecuada y la alteración principal se encuentra en el reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) (22).

### 2.2 FISIOPATOLOGÍA

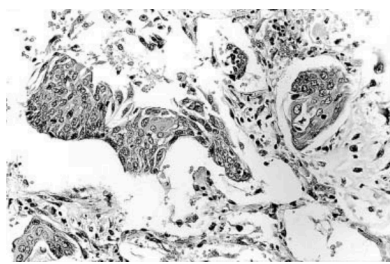
El SDRA es un tipo de lesión pulmonar, inflamatoria, difusa y aguda, caracterizada por el incremento en la permeabilidad vascular y la pérdida de la aireación pulmonar. Las características clínicas principales son la hipoxemia y las opacidades bilaterales asociadas a un incremento del *shunt* pulmonar y del espacio muerto fisiológico (23).

El hallazgo morfológico característico de la fase aguda es el daño alveolar difuso (DAD), compuesto por edema, inflamación, membranas hialinas (FIGURA 3) o hemorragia. La lesión directa activa una cascada inflamatoria de macrófagos alveolares y neutrófilos, que aumenta la permeabilidad de la barrera epitelial pulmonar y rellena los espacios alveolares

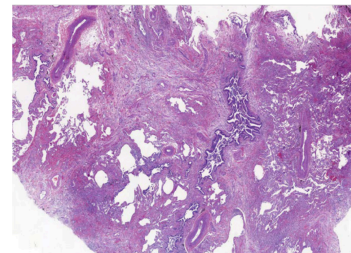
con líquido inflamatorio de exudados fibrinosos, colágeno y neutrófilos (24).



**FIGURA 2** - Daño alveolar difuso, extensas membranas hialinas



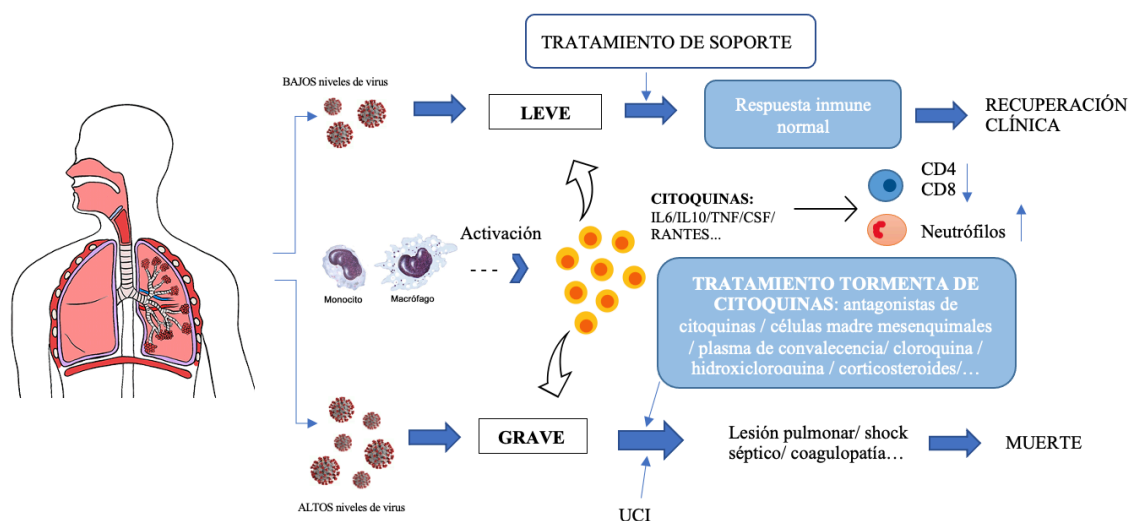
**FIGURA 3** - Fibrina alveolar y membranas hialinas



**FIGURA 4** - Fibrosis pulmonar

Las **FIGURAS 2, 3 y 4** son imágenes histológicas de los hallazgos morfológicos característicos del SDRA. Fuente: Ramón y Cajal Agüeras, S. An Ranm. 2020;137(2):133-39 (25).

La fisiopatología del SDRA por SARS-CoV-2 se atribuye, además, a una reacción hiperinmune que aumenta el empeoramiento progresivo de la función pulmonar. Durante la reacción hiperinmune, la activación del complemento da lugar a la formación de C3a y C5a - capaces de reclutar linfocitos, macrófagos, monocitos y neutrófilos - responsables a su vez de la liberación local masiva de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8 e interferón- $\gamma$ . El mecanismo principal del SDRA asociado a COVID-19 es el daño endotelial alveolar masivo que lleva a un síndrome pulmonar progresivo con trombosis microvascular (26).



**FIGURA 5** - Modelo conceptual de la interacción entre la activación inmune y la patología clínica de pacientes con infección. Fuente: Elaboración propia basada en el estudio de Wang J et al. J Leukoc Biol. 2020;108(1):17-41 (69)

## 2.3 DIAGNÓSTICO

La infección por SARS-CoV-2 puede confirmarse mediante la detección positiva de ARN viral en las secreciones nasofaríngeas por PCR-RT (reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa) como técnica más fiable (27).

La enfermedad por coronavirus se sospecha ante un cuadro clínico respiratorio, compatible con un cuadro viral, principalmente en caso de haber presentado contacto epidemiológico. En tal caso, dada la alta sospecha, se confirma realizando la prueba anteriormente citada y confirmando la presencia de virus en las secreciones respiratorias.

El SDRA por COVID-19 se diagnostica cuando alguien con infección confirmada por SARS-CoV-2 cumple con los criterios diagnósticos del SDRA de **Berlín 2012** (28):

- Insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $<300$ , con  $\text{PEEP}/\text{CPAP} > 5$ ;
- Tiempo de inicio: presentación dentro de la semana siguiente al empeoramiento de los síntomas respiratorios;
- Imagen torácica: enfermedad bilateral del espacio aéreo en la radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) o ecografía que no se explica completamente por derrames, atelectasia lobular o pulmonar, o nódulos;
- Origen del edema: fallo respiratorio no explicable completamente por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (ej. ecocardiograma) para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente.

La clasificación de Berlín 2012 utiliza la relación  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  para distinguir:

- SDRA leve  $\rightarrow 200 < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg, con  $\text{PEEP}/\text{CPAP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O
- SDRA moderado  $\rightarrow 100 < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg, con  $\text{PEEP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O
- SDRA grave  $\rightarrow \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg, con  $\text{PEEP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

## 2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso clínico y la progresión de la infección por COVID-19 es muy variable. La mayoría de los casos presentan síntomas de intensidad leve o moderada, y se recuperan sin necesidad de hospitalización (29).

Se diferencian 3 estadios consecutivos de afectación y gravedad clínica:

- Un primer estadio caracterizado por la infección del virus, con síntomas semejantes a los de la gripe, pudiendo desarrollar neumonía viral, requiriendo hospitalización y ventilación mecánica.
- Un segundo estadio caracterizado por inflamación pulmonar marcada y por coagulopatía. Además, hay aumento de los niveles de interleuquinas (IL-6, IL-1), PCR, ferritina y del dímero-D. Suelen asociarse con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- El tercer estadio se caracteriza por la fibrosis pulmonar (25).

El cuadro clínico respiratorio asociado a la COVID-19, puede presentarse como SDRA clásico o puede manifestarse como un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda tipo 1 o hipoxémica conocido como **SDRA con predominio de alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica**.

1. SDRA clásico:

- a. Alta elastancia (es decir, baja distensibilidad)
- b. Alta derivación de derecha a izquierda – *shunt*
- c. Alto peso pulmonar
- d. Alta capacidad de reclutamiento

2. SDRA con alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica:

- a. Baja elastancia (alta distensibilidad)
- b. Baja relación ventilación/perfusión (V/Q)
- c. Bajo peso pulmonar
- d. Baja capacidad de reclutamiento

El reflejo de VPH se estimula por hipoxia (mecanismo fisiológico protector que desvía el flujo sanguíneo de las áreas hipóxicas de los pulmones a áreas con mejor ventilación y oxigenación) y se inhibe por el uso de una FiO<sub>2</sub> innecesariamente alta; que deriva en atelectasias por absorción y una disminución de la relación V/Q por aumento de la perfusión agregada desde zonas hipóxicas y mal ventiladas (esto agrava la hipoxemia y anula el mecanismo de compensación) (30).

**TABLA 1** - Comparativa SDRA "clásico" y SDRA por SARS-CoV-2. Fuente: Elaboración propia basada en el artículo de Cristancho Gómez W. Manual Moderno (30).

	<b>SDRA clásico</b>	<b>SDRA por SARS-CoV-2</b>
<b>Distensibilidad</b>	Baja	Normal / ligeramente aumentada
<b>Elastancia</b>	Alta	Baja
<b>Peso pulmonar</b>	Alto	Bajo
<b>Imágenes de tórax</b>	Opacidades bilaterales no explicadas completamente por sobrecarga de volumen	Radiografía radiolúcida, pocos infiltrados alveolo-intersticiales Alteraciones mínimas
<b>Capacidad de reclutamiento</b>	Buena / alta	Mala / baja PEEP igual o < 10cmH2O
<b>PRONO</b>	Mejora reclutamiento	Redistribuye perfusión pulmonar
<b>Mecánica respiratoria</b>	Hipoxemia grave + baja aireación alveolar	Relativamente buena; disociación entre hipoxemia y clínica

Gattinoni et al, describen en su informe, dos fenotipos de SDRA: un **fenotipo L** (baja elastancia, baja relación ventilación/perfusión y baja capacidad de recuperación pulmonar) compatible con el SDRA con alteración del reflejo de VPH; y un **fenotipo H** (alta elastancia y patrón similar de SDRA), compatible con el SDRA “clásico” (31).

## 2.5 MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

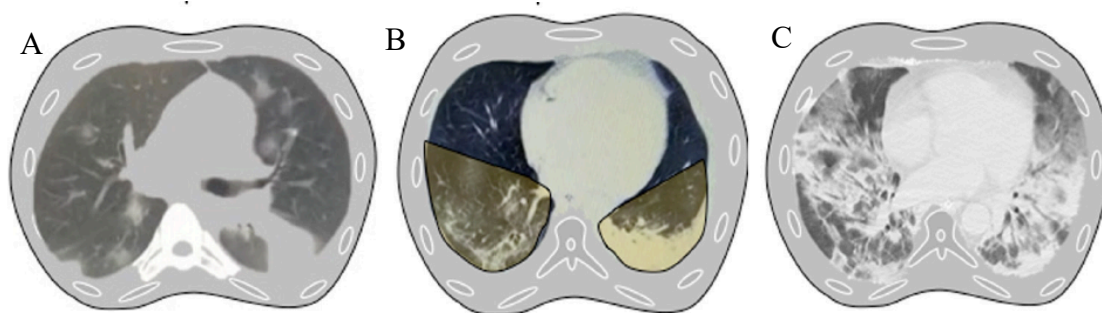
Dada la baja resolución de la radiografía simple, se recomienda la realización de TC de tórax en todos los pacientes graves. Sin embargo, desafortunadamente, el TC no está disponible en todos los departamentos de emergencias y puede requerir traslado del paciente a una sala de radiología. La ecografía pulmonar es una técnica que se ha utilizado ampliamente en pacientes con SDRA durante las últimas décadas y puede ser útil para diagnóstico de cabecera no invasivo de neumonía por COVID-19.

En muchas ocasiones, la situación del paciente no permite el traslado a una sala de TC y con la sobrecarga asistencial que ha habido, el diagnóstico se ha basado en la radiología simple y la PCR-RT positiva.

Los hallazgos típicos del TC de tórax en pacientes con COVID-19 incluyen infiltrados bilaterales con múltiples opacidades y consolidación en vidrio esmerilado. Algunos pacientes presentan edema asimétrico, atelectasia o fibrosis dispersa.

C Robba et al. (32) en su estudio sobre estrategias en el manejo del paciente con COVID-19 dependiendo de su fenotipo, identificó tres principales patrones de TC de tórax (FIGURA 6):

- **Fenotipo 1:** Patrón múltiple, focal, con opacidades sobreperfundidas principalmente en la región subpleural (A);
- **Fenotipo 2:** Patrón de forma no homogénea, atelectasias y opacidades peribronquiales (B);
- **Fenotipo 3:** Patrón similar al SDRA “clásico” (C).



**FIGURA 6** - Fenotipos propuestos por C Robba et al. en su estudio sobre el manejo de pacientes con COVID-19. Fuente: Respir Physiol Neurobiol. 2020;279:103-455 (32)

Estos fenotipos diferentes son atribuibles a diferentes mecanismos fisiopatológicos, y por lo tanto requieren diferentes estrategias ventilatorias (33).

## 2.6 OTRAS AFECTACIONES POR ÓRGANOS

También se han descrito otros síntomas:

- Neurológicos: cefalea, mareo, confusión, alteración del nivel de conciencia, accidente cerebrovascular, ataxia, epilepsia, neuralgia (34).
- Cardiológicos: puede presentarse fallo cardíaco o daño miocárdico agudo (35)
- Oftalmológicos: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, congestión conjuntival (36).
- Otorrinolaringológicos: dolor facial, obstrucción nasal, anosmia e hipogeusia –

disgeusia (37).

- Dermatológicos: erupciones urticarianas vesiculadas, erupciones tipo *rash* (38).
- Hematológicos: fenómenos trombóticos manifestándose como infartos cerebrales, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda.

## 2.7 TRATAMIENTO

Existen estándares de atención basados en la evidencia para el tratamiento del SDRA “clásico” (ventilación protectora, decúbito prono y manejo conservador de líquidos); sin embargo, los datos sobre el manejo de la insuficiencia respiratoria por COVID-19 son incompletos y en este momento no hay terapias que hayan sido científicamente probadas para mejorar la mortalidad. El tratamiento actual se centra en gran medida en la atención de apoyo y la prevención de complicaciones.

### 2.7.1 TRATAMIENTO MÉDICO

#### CORTICOIDES

Existen efectos beneficiosos y perjudiciales de los corticoides, dependiendo de la etapa de la infección en que se administren.

La respuesta normal del huésped a la infección viral provoca una liberación de varias citoquinas para movilizar monocitos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos. El tratamiento con corticoides en la etapa inicial de la infección viral puede suprimir la actividad antiviral del huésped, favoreciendo la replicación viral y el daño citopático a las células epiteliales alveolares.

Por el contrario, la terapia con corticoides administrada a pacientes con COVID-19 después de que el huésped haya controlado la replicación viral podría tener un efecto favorable al reducir las citoquinas proinflamatorias, mejorar las citoquinas antiinflamatorias y la resolución de lípidos, disminuir la permeabilidad vascular pulmonar, mejorar la integridad de la barrera epitelial y ayudar a la eliminación del edema alveolar (39).

#### CLOROQUINA – INHIBIDOR DE LA ACIDIFICACIÓN ENDOSOMAL

La **cloroquina** es un fármaco que se utiliza contra la malaria y como tratamiento de

enfermedades autoinmunes (como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso).

La cloroquina aumenta el pH endosómico, lo que evita la fusión entre el virus y la célula. También interfiere en la glicosilación de células receptoras de SARS-CoV (ACE2). Aunque los datos in vitro de este fármaco son prometedores, una amplia prescripción de cloroquina en el tratamiento clínico del SARS-CoV-2 es un uso no contemplado en ficha técnica. No se recomienda por sus efectos adversos en los sistemas hematológico, hepático y renal, así como la prolongación del intervalo Q-T (40).

### **REMDESIVIR - INHIBIDOR DE LA ARN POLIMERASA DEPENDIENTE DE ARN**

**Remdesivir** es un profármaco análogo de monofosforamidato nucleósido que se desarrolló originalmente en respuesta al brote de ébola de 2014 a 2016 en África Occidental. Ha demostrado una actividad de amplio espectro contra un diverso panel de virus zoonóticos y coronavirus humanos clínicamente relevantes, incluidos el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 y el MERS-CoV (41).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado Remdesivir como un tratamiento eficaz de la COVID-19.

### **LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) – INHIBIDOR DE LA PROTEASA**

La combinación de **lopinavir** y **ritonavir** (Kaletra®) se ha establecido como un fármaco oral eficaz para el tratamiento de personas infectadas por VIH cuando se usa en combinación con otros agentes antirretrovirales.

El tratamiento con lopinavir / ritonavir no ha reducido, sin embargo, la carga de ARN viral en pacientes con COVID-19, en comparación con el tratamiento de apoyo estándar (40). Los resultados publicados, requieren de estudios adicionales para determinar si el tratamiento con lopinavir / ritonavir administrado en cierta etapa de la enfermedad puede reducir algunas complicaciones (42).

### **TOCILIZUMAB**

Tocilizumab (TCZ), es un anticuerpo monoclonal contra la interleucina-6 (IL-6), que surgió



como un tratamiento alternativo para pacientes con COVID-19 grave.

La IL-6 es una citoquina que desempeña un papel importante en la reacción y respuesta inmunológica. Las experiencias clínicas más recientes sugieren que la IL-6 es una de las más importantes citoquinas involucradas en la tormenta inducida por COVID-19. Por esta razón, TCZ, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de interleucina-6 (IL-6R), se recomienda en pacientes gravemente enfermos con IL-6 elevada (43).

En la TABLA 2 se muestra la descripción general de las nuevas guías de la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) publicadas el pasado 14 de abril de 2021 para el manejo del paciente con infección por COVID-19 dependiendo del entorno y la gravedad de la enfermedad (44).

*Fortalezas de la recomendación*

**Recomendar** (recomendación fuerte): los efectos deseables de una intervención superan los efectos indeseables. La mayoría/todas las personas se beneficiarán de la acción recomendada.

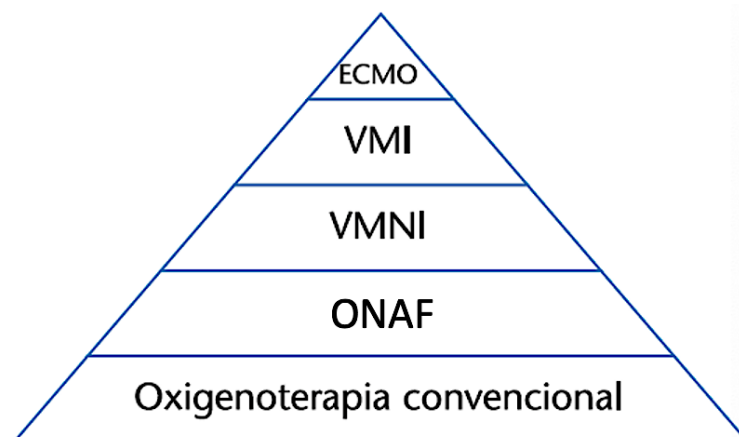
**Sugerir** (recomendación débil o condicional): los efectos deseables probablemente compensan los efectos indeseables, pero existe una incertidumbre apreciable. No todas las personas se beneficiarán de la acción recomendada.

**TABLA 2** - Descripción General de las pautas de tratamiento de la *IDSa*, VERSIÓN 4.2.0  
- 14 de abril 2021. Fuente: Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines p.5-8 (40)

		Setting and severity of illness			
		Ambulatory care: mild-to-moderate disease	Hospitalized: mild-to-moderate disease without need for suppl. oxygen	Hospitalized: severe but non-critical disease (spO <sub>2</sub> <94% on room air)	Hospitalized: critical disease (e.g., in ICU needing MV, or septic shock, ECMO)
1	Hydroxy-chloroquine (HCQ)*	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
2	HCQ* + azithromycin	NA	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use ⊕⊕○○
3	Lopinavir + ritonavir	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
4-6	Corticosteroids	NA	Suggest against use ⊕○○○	Suggest use ⊕⊕⊕○ R: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used.**	Recommend use ⊕⊕⊕○ R: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used.**
7	Tocilizumab	NA	NA	Suggest use ⊕○○○ R: Patients, particularly those who response to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defines as CRP ≥75 mg/L	Suggest use ⊕○○○ R: Patients, particularly those who response to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defines as CRP ≥75 mg/L
8-9	Convalescent plasma	Recommended only in the context of a clinical trial (knowledge gap)	Suggest against use ⊕⊕○○	Suggest against use ⊕⊕○○	Suggest against use ⊕⊕○○
10-12	Remdesivir	NA	Suggest against routine use ⊕○○○	Suggest use ⊕⊕○○	Suggest use ⊕⊕⊕○
13	Famotidine	NA	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○
14	Bamlanivimab + etesevimab or casirivimab + imdevimab	Suggest use ⊕⊕○○ R: Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab or casirivimab/imdevimab. Local variant susceptibility may be considered in the choice of the most appropriate neutralizing antibody therapy. There are limited data on efficacy of bamlanivimab/etesevimab or casirivimab/imdevimab in high-risk patients between 12 and 18 years of age.	NA	NA	NA
15	Bamlanivimab monotherapy	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	NA
16	Baricitinib + Remdesivir	NA	NA	Suggest use**** ⊕⊕○○	
				R: For hospitalized patients who cannot receive corticosteroids because of a contraindication. Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days (or until hospital discharge). The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.	
17	Baricitinib + remdesivir + corticosteroids	Recommended only in the context of a clinical trial (knowledge gap)	NA	NA	NA
18-19	Ivermectin	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	NA	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	NA

### 2.7.2 SOPORTE VENTILATORIO

La estrategia de soporte respiratorio en el SDR por SARS-CoV-2 es similar al manejo de cualquier otra insuficiencia respiratoria aguda. Requiere una “estrategia terapéutica de escalada” basada en la aplicación de una amplia gama de intervenciones ventilatorias y no ventilatorias (FIGURA 7). Estos soportes artificiales son esenciales para ganar tiempo hasta que la terapia etiológica revierta la causa de la descompensación respiratoria aguda.



**FIGURA 7** - Estrategia de soporte respiratorio en la insuficiencia respiratoria aguda, propuesta por Scala and Heunks. Fuente: Eur Respir Rev 2018;27(147):8-11 (45)

El manejo se basa en la oxigenoterapia convencional a diferentes concentraciones, en la oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF), en la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), en la ventilación mecánica invasiva (VMI) y en la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

Asimismo, se intenta evitar/minimizar la posible lesión pulmonar por efecto de las intervenciones terapéuticas, como la lesión pulmonar inducida por el ventilador (45). Para ello, es fundamental la ventilación con volumen corriente por debajo de 6mL/kg de peso ideal y limitar las presiones inspiratorias (46). Establecer suficiente presión positiva al final de la espiración (PEEP) en el ventilador puede prevenir el colapso alveolar y facilitar el reclutamiento en regiones pulmonares inestables. Como resultado, la PEEP puede mejorar la complianza del sistema respiratorio y la capacidad residual funcional, aunque también puede reducir el retorno venoso al corazón y causar inestabilidad hemodinámica. Además, una PEEP excesiva puede provocar una sobredistensión alveolar y una reducción en la distensibilidad del sistema respiratorio (47).

**TABLA 3** - Recopilación de directrices para el manejo del SDRA por COVID-19 propuestas por Papazian L, et al. Fuente: Ann Intensive Care 2019;9(1). (48)

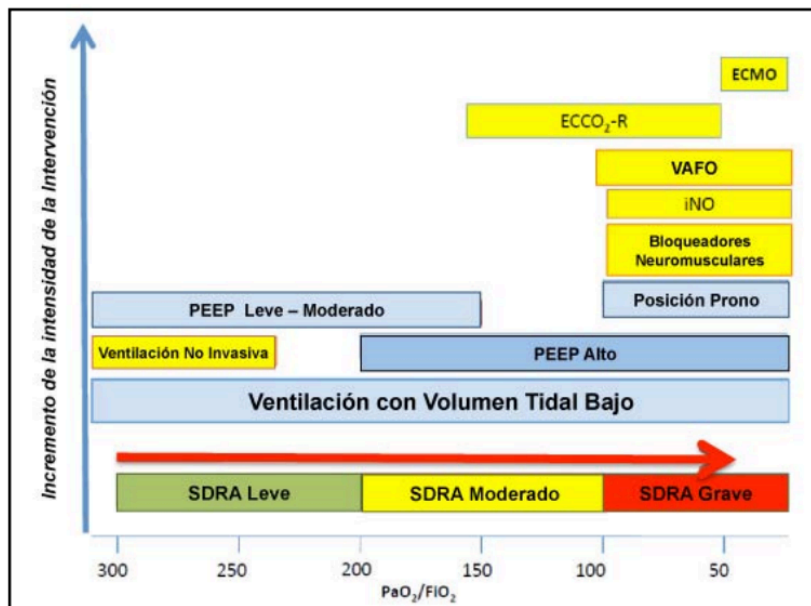
<b>RESUMEN DE DIRECTRICES – EVIDENCIA GRADO 1</b>	
<b>Volumen corriente / Tidal</b>	Un volumen corriente de alrededor de <u>6mL/kg</u> de peso corporal debe ser utilizado como primer enfoque (entre 4mL/kg y 8mL/kg de peso ideal)
<b>Presión Meseta / Plateau</b>	Una vez que el volumen corriente se establece alrededor de 6mL/kg de peso corporal, se debe monitorizar continuamente la presión Plateau / Meseta y no debe exceder los <u>30 cmH2O</u> .
<b>PEEP</b>	<u>Alta</u> , superior a 5cmH2O (entre 10 y 15 cmH2O)
<b>FIO2</b>	Titular FiO2 para obtener una SpO2 en torno al <u>95%</u>
<b>Ventilación por oscilación de alta frecuencia</b>	La ventilación con oscilación de alta frecuencia <u>no debe usarse</u> en pacientes con SDRA.
<b>Posicionamiento en decúbito prono</b>	El decúbito prono <u>debe usarse</u> en pacientes con SDRA con PaO2 / FIO2 <150 mmHg para reducir la mortalidad. Se deben realizar sesiones de <u>al menos 16 horas</u> consecutivas.
<b>Hipercapnia permisiva</b>	Objetivo de mantener pH entre 7,30-7,45

**TABLA 4** - Criterios clínicos y gasométricos para indicar soporte respiratorio. Fuente: Emergencias 2020;32(3):197-200. (46)

<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	<b>CRITERIOS GASOMÉTRICOS</b>
<b>Disnea moderada - grave</b> con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico	<b>PaO2/FiO2 &lt; 200</b> o SpO2/FiO2 <250
<b>Taquipnea &gt;30</b> respiraciones por minuto	<b>Fallo ventilatorio agudo</b> (pH<7,35 con PaCO2 >45 mmHg)

La FIGURA 8 muestra los tratamientos implementados a los pacientes con SDRA “clásico” según la gravedad de la dificultad respiratoria. La decisión de iniciar algunos tratamientos se toma después de una “fase de estabilización” que incluye la optimización de ventilación mecánica como primer paso del tratamiento. Es necesaria una evaluación precoz de la

relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discutir la relevancia de agentes bloqueadores neuromusculares y del posicionamiento en prono.



**FIGURA 8** - Estrategia de tratamiento según la gravedad del SDRA. Fuente: Arancibia Hernández F. Rev Chil Med Intensiva. 2012;27(1):35-40 (49)

Pacientes con COVID-19 y clínica similar al SDRA “clásico” (hipoxemia acompañada de un cumplimiento deficiente y dificultad para reclutar unidades respiratorias en regiones pulmonares dependientes) pueden ser gestionados adecuadamente con las herramientas que han sido eficaces en el tratamiento de este trastorno: volúmenes corrientes limitados a 4-6 mL/kg, niveles titulados de PEEP, posición en prono, etc.

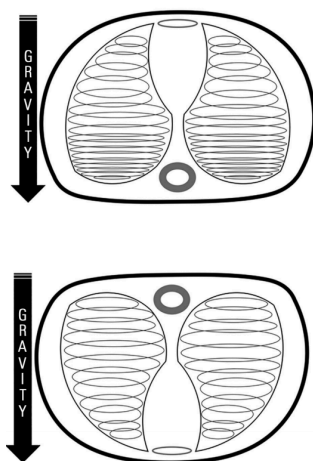
### 2.7.3 POSICIÓN EN PRONO

Varios ensayos clínicos aleatorios han demostrado el efecto beneficioso del decúbito prono sobre la oxigenación de los pacientes con SDRA, por lo que en el momento actual se ha considerado, junto con la ventilación protectora, el único método útil y ampliamente utilizado en los pacientes con COVID-19 (50). Se debe considerar la posición de decúbito prono durante la ventilación mecánica en pacientes con hipoxemia refractaria ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de  $<150$  mmHg durante la respiración y  $\text{FiO}_2$  de 0,6 a pesar de una PEEP adecuada) (20).

Esta técnica ayuda a mejorar la fisiología pulmonar y la oxigenación a través de diferentes

mecanismos:

- **Presión transpulmonar y flujo sanguíneo:** en un paciente con SDRA, la pérdida/disfunción del surfactante conduce al colapso alveolar. El pulmón ventral tiene riesgo de sobredistensión, mientras que las atelectasias ocurren predominantemente en el pulmón dorsal.
- **Compresión pulmonar reducida:** los órganos abdominales empujan el diafragma hacia arriba, y esto se ve agravado por la pérdida del tono diafragmático a consecuencia de la sedación y / o parálisis en pacientes intubados. En decúbito prono, el corazón se vuelve dependiente, disminuyendo potencialmente la compresión pulmonar. Además, el diafragma se desplaza caudalmente, lo que disminuye la compresión del pulmón.
- **Concordancia de formas:** el efecto compresivo de la gravedad en el pulmón ventral se compensa con la expansión regional durante la concordancia de formas. Esto permite una ventilación más homogénea.
- **Mejor aclaramiento de las secreciones:** la orientación dorsal a ventral de las vías respiratorias principales puede permitir un drenaje más eficiente de las secreciones y también se ha demostrado que reduce la incidencia de neumonía asociada al ventilador (51).



**FIGURA 9** - Efecto de la posición de decúbito prono sobre la distribución de presiones en el pulmón. Fuente: Setten M, et al. Rev Bras Ter Intensiva 2016;28(4):452-62. (20)

En el SDRA “clásico” la posición en prono mejora el reclutamiento, sin embargo, en los pacientes con SDRA por COVID-19 además mejora el pronóstico por redistribuir la perfusión pulmonar.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Durante la evolución de la pandemia se ha realizado un esfuerzo científico enorme a nivel mundial por conocer este nuevo síndrome respiratorio agudo grave causado por el SARS-CoV-2 y encontrar la guía terapéutica que nos acerque a mayores tasas de supervivencia y menores tasas de comorbilidad.

El desconocimiento inicial junto a su afectación principalmente pulmonar llevó a los servicios sanitarios a atender esta nueva patología como se venía tratando otros síndromes respiratorios similares, como es el caso del SDRA producido por otras causas (infecciones, procesos inflamatorios sistémicos, etc). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que no todos los pacientes con COVID-19 pueden ser incluidos dentro de las formas clásicas del SDRA (22). Aunque el patrón clínico y respiratorio de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 cumple los criterios diagnósticos que definen el SDRA, no se presentan otras características clásicamente relacionadas con este síndrome. Por ejemplo, la alteración del reflejo de VPH se ha descrito más frecuentemente en los pacientes con COVID-19. Por ello, se propone la identificación de las variables que permitan subdividir el cuadro o redefinirlo, para adecuar el manejo en función del tipo de patrón presentado (principalmente desde el punto de vista del soporte respiratorio).

Asimismo, otro estudio realizado por C Robba, et al. (32) sugiere que las diferencias radiológicas entre los pacientes con COVID-19 por tomografía son significativas. Se anima a la creación de tres fenotipos diferentes en base a las imágenes obtenidas en la tomografía al ingreso.

Siguiendo en la misma línea, una posible tipificación de fenotipos en la enfermedad puede llevar a guías de manejo terapéutico más precisas que resulten en mejores tasas de supervivencia.

Es por ello que este estudio quiere centrarse en describir la muestra de pacientes ingresados con COVID-19 en la UCI del Hospital de La Ribera, para así poder contrastar los resultados obtenidos con los pacientes con SDRA “clásico” descritos en la literatura.

Un acercamiento para definir de forma precisa los pacientes con COVID-19 puede llevar a un mejor manejo terapéutico y una menor mortalidad. Si se logra distinguir las peculiaridades de este nuevo síndrome y sus diferencias con los conocidos hasta ahora, se podrá individualizar los protocolos dependiendo de las características clínicas.



## **OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Describir las características del SDRA por SARS-CoV-2 en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de La Ribera.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Conocer los factores relacionados con la mortalidad en la UCI del Hospital de La Ribera.
- Identificar puntos en común del SDRA “clásico” y el SDRA por SARS-COV-2, comparando el curso clínico, la mortalidad, los días de evolución y la distribución por sexos de ambas entidades.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **Diseño del estudio:**

Estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal realizado en el Hospital de La Ribera (Alzira, Valencia) que incluyó a los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de forma consecutiva entre el día 18 de marzo de 2020 y el 18 de marzo de 2021.

#### **Ámbito de estudio:**

El Hospital de La Ribera es un centro hospitalario con capacidad de ingreso para 301 pacientes y cuenta con 27 camas de UCI; su población de referencia es de 245.855 habitantes.

### **2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

#### **Criterios de selección:**

Los criterios de inclusión empleados fueron: pacientes de cualquier edad y sexo con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la transcriptasa inversa - polimerasa (PCR-RT) y con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de La Ribera. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con sospecha de infección, pero PCR-RT negativa.

### **3. VARIABLES**

Las variables estudiadas fueron:

- Variables demográficas:
  - Edad:  $\geq 60$  /  $< 60$ . Variable cuantitativa discreta
  - Sexo: Hombre / Mujer. Variable cualitativa dicotómica nominal
- Comorbilidades:
  - Hipertensión Arterial (HTA): SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Dislipemia: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Cardiopatía isquémica: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal

- Diabetes mellitus tipo 2: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
- EPOC: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
- Asma: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
- IMC: Normopeso / Sobrepeso / Obesidad grado I / Obesidad grado II / Obesidad grado III. Variable Cualitativa Politómica Ordinal
- Variables relativas a estancia hospitalaria:
  - Días de estancia en UCI: 1 – 79. Variable cuantitativa discreta
  - Ingreso previo en Medicina Interna: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Coinfección: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
- Soporte ventilatorio:
  - VMNI: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - ONAF: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - VMI: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - ECMO: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Días de VMI: 1 – 64. Variable cuantitativa discreta
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Variable cuantitativa continua
  - Posición en prono:
    - Duración: Variable cuantitativa continua
    - N° de sesiones: Variable cuantitativa discreta
- Tratamiento farmacológico:
  - Corticoides: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Hidroxicloroquina: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Azitromicina: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Tocilizumab: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Remdesivir: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
  - Lopinavir/Ritonavir: SI / NO. Variable cualitativa dicotómica nominal
- Parámetros analíticos:
  - Linfocitos: Variable cuantitativa discreta
  - Dímero D: Variable cuantitativa discreta
  - Ferritina: Variable cuantitativa discreta
  - Lactato deshidrogenasa (LDH): Variable cuantitativa discreta

- Proteína C reactiva (PCR): Variable cuantitativa discreta
- Triglicéridos: Variable cuantitativa discreta
- Troponinas: Variable cuantitativa discreta

#### 4. ANÁLISIS DE LABORATORIO

Se obtuvieron muestras de sangre (por venopunción) con tres tubos: uno con anticoagulante EDTA para el recuento de células sanguíneas (hemograma); otro tubo con citrato sódico para el estudio del dímero D (coagulación); y un último tubo con heparina de litio para el análisis en plasma de parámetros bioquímicos: LDH.

Para el exudado nasofaríngeo se emplearon hisopos de garganta en medio inactivado a base de guanidina-tiocianato de MoleBioscience CO., en la PCR-RT para SARS-CoV-2. Este medio garantiza la inactivación de las muestras durante el transporte y la manipulación, inhibe la actividad de la nucleasa, pero mantiene la estabilidad del ácido nucleico del patógeno y del genoma humano.

#### 5. DISEÑO ESTADÍSTICO

El objetivo de este estudio es describir la evolución y los resultados clínicos de los pacientes ingresados en la UCI durante el período de estudio. Por lo tanto, no se implementó una hipótesis formal para impulsar el cálculo del tamaño de la muestra y se incluyó el número máximo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los datos clínicos, los registros de evolución y los resultados de laboratorio fueron recogidos de la historia clínica digital de los pacientes. Tras la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en hoja Microsoft Excel® y se exportaron al programa SPSS® Statistics.

Los datos fueron procesados con el programa IBM® SPSS® Statistics. Las variables categóricas se describen como valor absoluto (n) y porcentajes (%). La comparación de las variables categóricas entre los grupos de pacientes “Supervivientes” y “Muertes” se realiza mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Las variables continuas se expresan utilizando la media y la desviación estándar. Estas variables se comparan en ambos grupos utilizando la prueba *t* de Student si la distribución es normal o la prueba *U* de Mann-Whitney si la

distribución no es normal; la normalidad de las variables se ha establecido mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En los análisis estadísticos, se estableció el nivel de significación en  $p < 0,05$ .

Los diferentes diagramas se expresan con ejes lineales o logarítmicos según corresponda y mejor se adecue al rango de valores.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este trabajo sigue las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación-Comisión de Investigación (CEI-CI) del Hospital de La Ribera.

En la recogida de los datos necesarios para llevar a cabo el estudio, no se albergó ninguna identificación personal del paciente que pudiese vincularle con la persona. Así mismo, los datos permanecieron bajo custodia de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital.

Por lo que, siguiendo las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, Ley 41/2002 y Ley Orgánica 15/1999) no se protocolizó la firma y recogida del consentimiento informado, al estar separados los datos clínico-asistenciales de la identificación del paciente.

## **CRONOGRAMA DEL ESTUDIO**

**TABLA 5** - Cronograma del estudio. Fuente: Elaboración propia

<b>FASES</b>	<b>CRONOLOGÍA</b>	<b>ACTIVIDADES</b>
A	Octubre – diciembre 2020	Planteamiento de pregunta de investigación
B	Enero – marzo 2021	Recogida de datos
C	Abril 2021	Análisis estadísticos de los resultados
D	Mayo – junio 2021	Redacción y exposición – defensa del TFG

## RESULTADOS

### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

A lo largo del período de estudio ingresaron 165 pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital de La Ribera, de los que 101 habían sido dados de alta o habían fallecido, constituyendo el grupo de estudio. Los demás pacientes fueron excluidos por continuar ingresados o por estar pendientes de recogida de datos durante el periodo destinado para ello.

Los casos de PCR-RT (+) en el Departamento de Salud de La Ribera a **18 de marzo 2021**, ascendían a 19 466. En el área de cobertura hospitalaria la incidencia acumulada a los 14 días era de 20,4 casos/100 000 habitantes y la tasa de defunción de 129,36.

**Procedencia de los pacientes.** El 81% ingresó desde el servicio de Medicina Interna, mientras que el 19% lo hizo directamente desde Urgencias hospitalarias. Los pacientes ingresaban en la UCI  $9,23 \pm 4,07$  días, de media, después de la aparición de síntomas.

**Edad.** La media de edad de la muestra fue de 63,4 años con una desviación estándar de 12,7 y un rango entre 16 y 83 años. El 30% de pacientes tenían <60 años y el 70%  $\geq 60$ . En la FIGURA 10 se observa la dispersión de pacientes por edad.

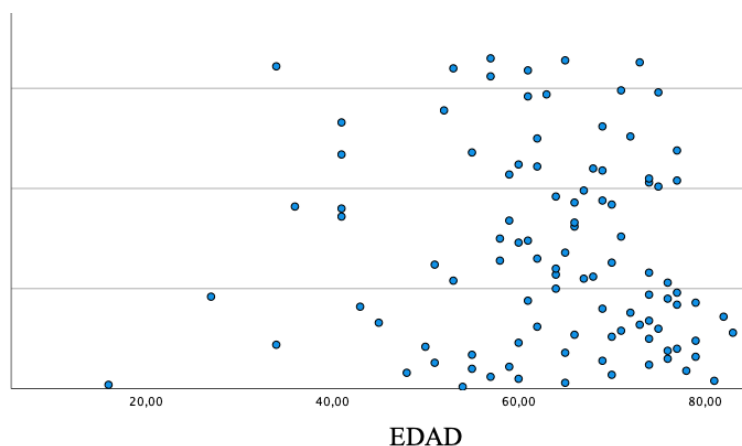
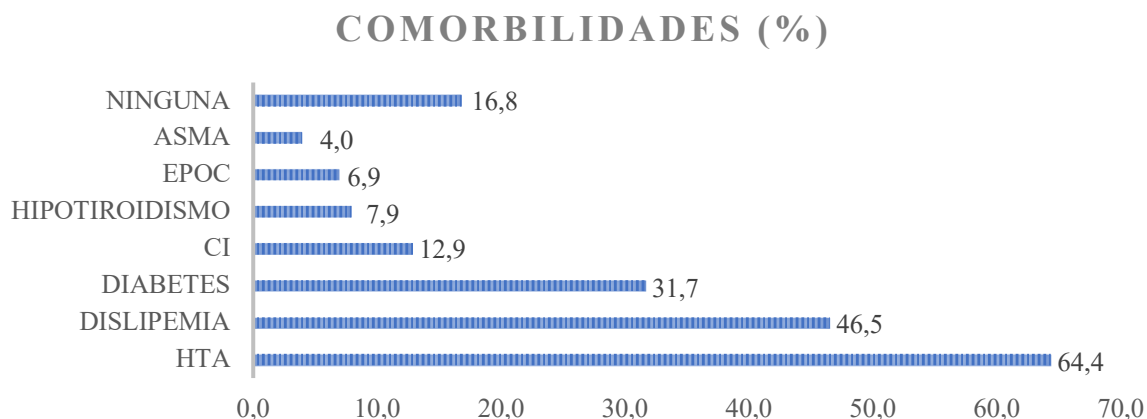


FIGURA 10 - Distribución de pacientes por edad. Fuente: Elaboración propia

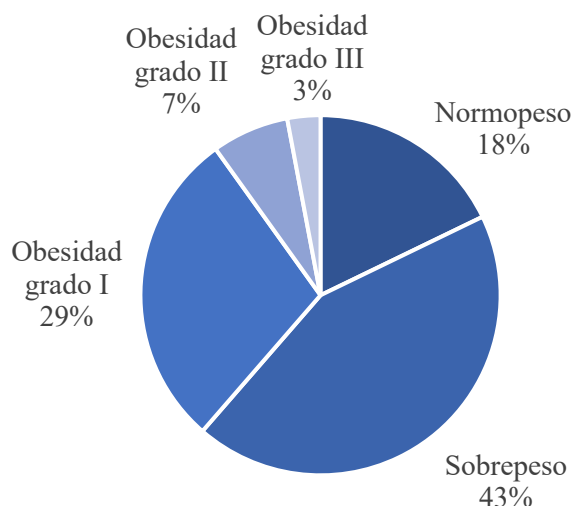
**Sexo.** El estudio contó con 68 hombres (67,3%) y 33 mujeres (32,7%). La edad media en los hombres fue de  $64,4 \pm 10,1$  años y en las mujeres fue de  $60,9 \pm 16,3$  años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativamente en edad por sexo,  $p=0,249$ .

**Comorbilidades.** La hipertensión arterial fue la comorbilidad más común (64,4%), seguida de la dislipemia (46,5%) y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (31,7%). Un 12,9% presentó antecedentes de cardiopatía isquémica (CI) y sólo el 16,8% no presentó ninguna comorbilidad (FIGURA 11).



**FIGURA 11** - Diagrama de barras que muestra la distribución de pacientes, en porcentajes, según comorbilidades. Fuente: Elaboración propia

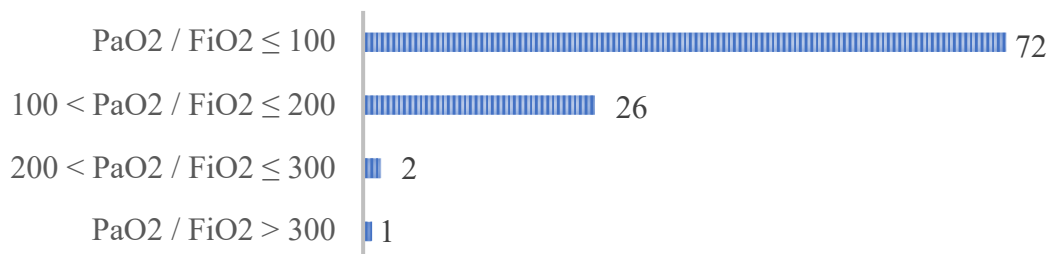
**IMC (Índice de Masa Corporal).** Respecto al IMC, se obtuvo una media de  $29,5 \pm 4,5$  Kg/m<sup>2</sup>. Se categorizó a los pacientes según la clasificación del IMC de la OMS (FIGURA 12). De los cuales: 18 pacientes (17,8%) tuvieron un IMC normal; 44 (43,6%) sobrepeso; 29 (28,7%) obesidad grado I; 7 (6,9%) obesidad grado II; 3 (3%) obesidad grado III.



**FIGURA 12** - Gráfico de la distribución de pacientes del estudio según clasificación del IMC de la OMS. Fuente: Elaboración propia



**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicio.** El 99% de los pacientes de la muestra (100) ingresó en la unidad con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg; criterio diagnóstico del SDRA. Sólo hubo un paciente (<1%) entre los ingresados en la UCI que presentó una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de inicio >300 (FIGURA 13).



**FIGURA 13** - Diagrama de barras que muestra la distribución por grupos de PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>.

Fuente: Elaboración propia

**Parámetros analíticos al ingreso.** La TABLA 6 muestra los valores medios de cada parámetro analítico recogido, así como los valores de referencia, desviación estándar (DE), mínimo (min) y máximo (máx), y el intervalo de confianza (IC) al 95% para cada uno de ellos.

**TABLA 6** - Lectura de parámetros analíticos al ingreso en UCI. Fuente: Elaboración propia

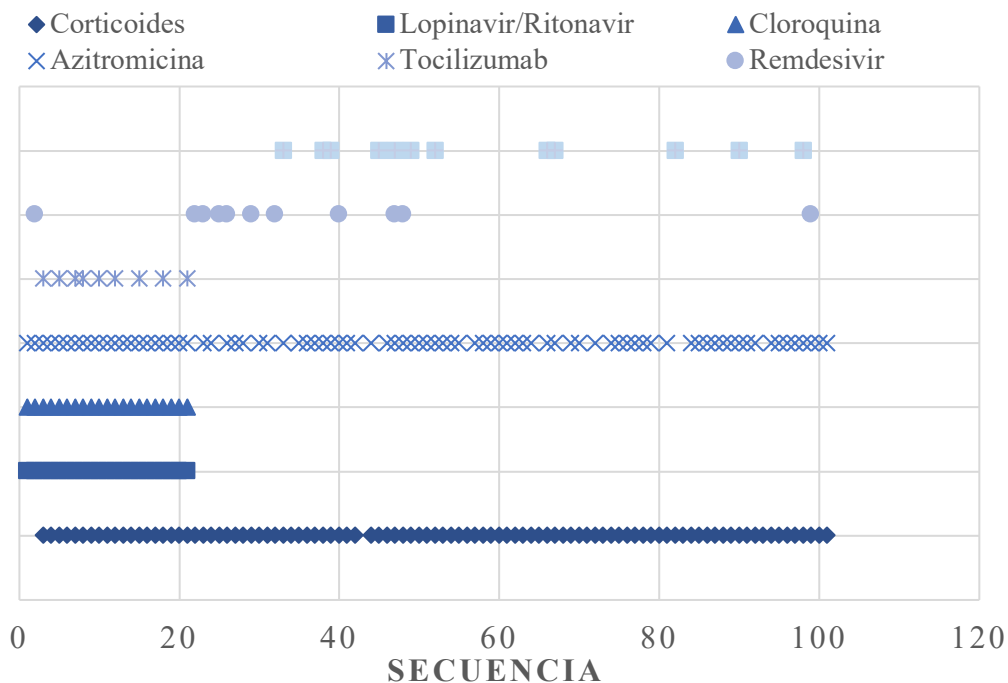
Marcador	Valor de referencia	Media	DE	min	máx	IC95%
<i>Ferritina (ng/mL)</i>	10 - 291	1264,0	1.105,2	13	8512	1007,9 - 1520,1
<i>LDH (UI/L)</i>	120 - 246	481,4	143,5	190	1058	448,1 - 514,6
<i>Dímero D (mcg/mL)</i>	0 - 0,5	5,4	14,6	0,2	88,8	2,0 - 8,8
<i>Pico de dímero D (mcg/mL)</i>	-	12,1	16,4	0,2	88,8	8,3 - 15,9
<i>Linfocitos (n°x10e9/L)</i>	1 - 5	579,9	281,0	200	1400	514,8 - 645,0
<i>Fibrinógeno (mg/dL)</i>	210 - 410	679,4	144,9	<50	1040	645,9 - 713,0
<i>PCR (mg/dL)</i>	0 - 5	157,8	114,1	3,2	502	131,4 - 184,3
<i>Troponina US (I) (ng/L)</i>	0 - 47	174,7	484,9	2,5	2664	62,3 - 287,0
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	0 - 150	365,2	741,3	66	6308	193,5 - 537,0

**Gravedad.** El sistema de clasificación de gravedad de enfermedad (APACHE II) tuvo una puntuación media entre los pacientes de la muestra de 12,3 ± 5,6 puntos. Una puntuación en aumento se correlaciona estrechamente con el riesgo de muerte hospitalaria, además de

utilizarse para evaluar el uso de recursos hospitalarios y en la comparación de eficacia de las UCIs.

La puntuación de la evaluación secuencial de insuficiencia de órganos (SOFA) tuvo una puntuación media entre los pacientes de la muestra de  $5,0 \pm 2,5$ . Proporciona una mejor valoración del riesgo de mortalidad en los pacientes en la UCI, dado que los datos para calcular la puntuación no se limitan a los valores de ingreso.

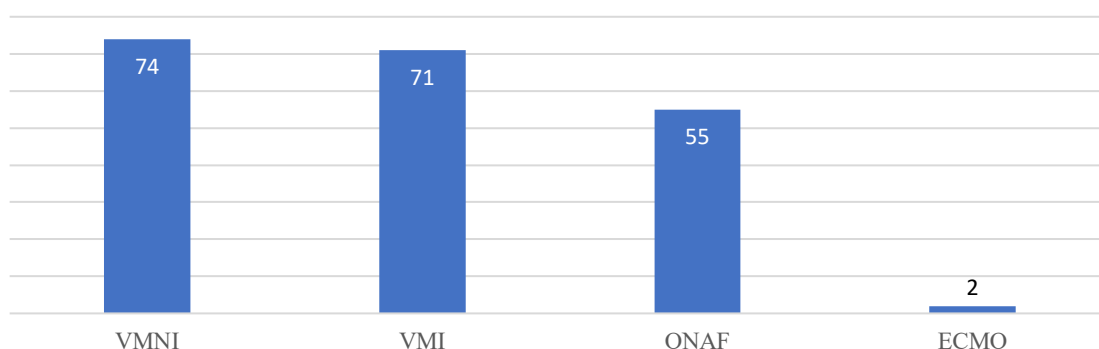
**Tratamiento farmacológico.** Durante el ingreso hospitalario de los pacientes incluidos en este estudio no existía evidencia científica procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2. Las combinaciones de fármacos utilizados fueron cambiando durante el estudio por la aparición de nuevos protocolos. Los fármacos más utilizados en los pacientes con COVID-19 durante el ingreso en UCI fueron los corticoides (97%), seguidos de la azitromicina (84,2%). Asimismo, como se observa en la FIGURA 14, la combinación de corticoides y azitromicina fue la más empleada entre los pacientes a lo largo del estudio.



**FIGURA 14 -** Distribución de la administración de fármacos durante la evolución de la pandemia.

Fuente: Elaboración propia

**Soporte Ventilatorio.** Como muestra la FIGURA 15, de los 101 pacientes de la muestra, 71 necesitaron intubación y ventilación mecánica invasiva (70,3%), con una duración media de ésta de 12,8 días. Precisarón oxigenoterapia de alto flujo (ONAF) 55 pacientes (54,5%) y ventilación mecánica no invasiva 74 pacientes (73,3%). El 77,8% precisó de más de un tipo de soporte ventilatorio. Sólo 2 pacientes fueron trasladados al Hospital Universitario y Politécnico La Fe (centro de referencia en la provincia) para recibir Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO).



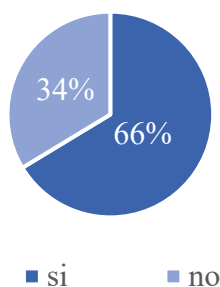
**FIGURA 15** - Distribución de los pacientes según el tipo de soporte ventilatorio empleado.

Fuente: Elaboración propia

Hubo 26 pacientes (25,7%) que llevaron sólo soporte no invasivo (VMNI/ONAF). 59 iniciaron VMNI/ONAF, pero fracasaron, requiriendo VMI posterior (58,4%). 12 pacientes (11,9%) llevaron exclusivamente soporte invasivo (VMI).

**Decúbito Prono.** Se utilizó la posición de decúbito prono en 67 pacientes (66,3%) con una duración media de la primera sesión de  $18,6 \pm 33,9$  horas y un número medio de sesiones de  $4,2 \pm 3,0$ .

DECÚBITO PRONO



**FIGURA 16** - Gráfico de distribución en porcentajes de pacientes según uso de la técnica decúbito prono. Fuente: Elaboración propia

### **Estancia en UCI y Mortalidad.**

Los pacientes estuvieron una media de  $20,2 \pm 17,9$  días en la UCI, con un IC 95% de 16,3-24,1 días.

De los 101 pacientes, 62 fueron dados de alta de la UCI, considerados clínicamente estables. Los otros 39 (38,6%) fallecieron después de  $18,8 \pm 15,6$  (rango 1 - 65) días de media en la UCI.

## 2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

Las características generales de la población estudiada, comparando supervivientes y fallecidos, se muestran en el Anexo 1. En general, los pacientes que fallecieron tenían mayor edad y mayor deterioro de la oxigenación que los pacientes que sobrevivieron.

**Edad.** La distribución de los pacientes por edad es distinta entre aquellos que fallecieron y los que sobrevivieron. Puesto que se trata de una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes, se aplicó la prueba de la *U* de Mann-Whitney con un valor de valor *p* de **0,016** por lo que **se rechaza la igualdad de medias**.

**TABLA 7** - Media de edad según mortalidad. Fuente: Elaboración propia

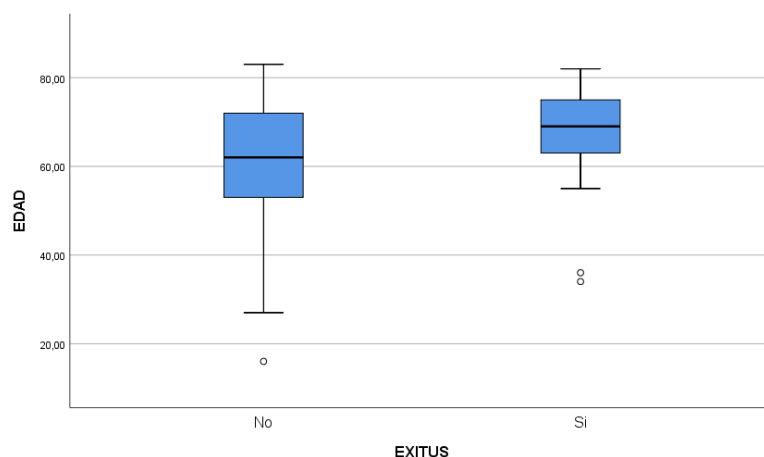
EDAD (años)	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor <i>p</i>
<i>Media ± DE</i>	63,4 ± 12,7	61,1 ± 13,4	67,2 ± 10,6	<b>0,016</b>

Sin embargo, al dividir la muestra en  $<60$  y  $\geq 60$ , se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, mostrando significancia estadística,  **$p=0,04$** .

**TABLA 8** - Distribución de la muestra por grupos de edad ( $<60$  y  $\geq 60$ ) y mortalidad. Fuente: Elaboración propia

EDAD (años)	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor <i>p</i>
$<60$	30 (30%)	23 (37%)	7 (18%)	<b>0,04</b>
$\geq 60$	71 (70%)	39 (63%)	32 (82%)	

Se trasladan los datos a un diagrama de cajas (FIGURA 17), que representa de forma gráfica la distribución de puntuaciones dentro de la variable edad. La línea media continua de la caja representa la mediana, las líneas inferior y superior los cuartiles 25 y 75 respectivamente. En el grupo de supervivientes la media fue de  $61,1 \pm 13,4$  años y la mediana 62 años. El rango de variación fue de 67,0, con un mínimo de 16 y un máximo de 83; y un IC95% de 57,7 - 64,5. Los pacientes que fallecieron tenían entre 34 y 82 años; con una media de  $67,2 \pm 10,6$ ; un IC95% de 63,7 - 70,6 y una mediana de 69 años.



**FIGURA 17** - Diagrama de cajas: comparación de edad entre los supervivientes (caja de la izquierda) y fallecidos (caja de la derecha) de los pacientes de la muestra. Fuente: Elaboración propia

**Sexo.** En el análisis bivalente no se detectó asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y sexo ( $p=0,103$ ). Entre los fallecidos un 77% eran hombres y un 23% mujeres. El 44% (30/68) de los varones que ingresaron en la UCI fallecieron, frente al 27% de las mujeres (9/33).

**TABLA 9** - Distribución por mortalidad y sexo. Fuente: Elaboración propia

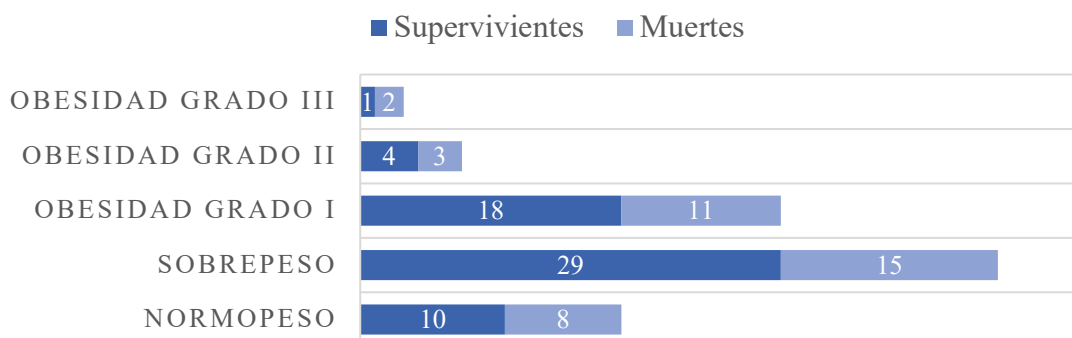
SEXO	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
<i>Hombre</i>	68 (67%)	38 (61%)	30 (77%)	0,103
<i>Mujer</i>	33 (33%)	24 (39%)	9 (23%)	

**Comorbilidades.** Entre los fallecidos, un 67% tenía hipertensión, un 46% dislipemia y el 36% Diabetes tipo 2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) entre la comorbilidad y los grupos de supervivientes y muertes.

**TABLA 10** - Distribución por mortalidad y comorbilidades. Fuente: Elaboración propia

COMORBILIDAD	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
<i>Ninguna</i>	17 (17%)	10 (16%)	7 (18%)	0,812
<i>Hipertensión</i>	65 (64%)	39 (63%)	26 (67%)	0,701
<i>DM tipo 2</i>	32 (32%)	18 (29%)	14 (36%)	0,470
<i>Dislipemia</i>	47 (47%)	29 (47%)	18 (46%)	0,951
<i>Cardiopatía</i>	13 (13%)	8 (13%)	5 (13%)	0,99
<i>EPOC</i>	7 (7%)	5 (8%)	2 (5%)	0,572
<i>Asma</i>	4 (4%)	2 (3%)	2 (5%)	0,633

**IMC.** La distribución del IMC es la misma entre las categorías de EXITUS  $p=0,933$  (prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes). Al analizar esta variable se encontró que el valor medio del IMC entre los supervivientes fue de  $29,3 \pm 4,1$  (sobrepeso según la clasificación de la OMS), similar al  $29,9 \pm 5,2$  que presentó el grupo de fallecidos. Pese a no encontrar diferencias estadísticamente significativas, resalta que sólo un 18% de la muestra tuvo un ICM normal y ninguno bajo peso (FIGURA 18).



**FIGURA 18** - Diagrama de barras que muestra la distribución de casos según mortalidad e IMC.

Fuente: Elaboración propia

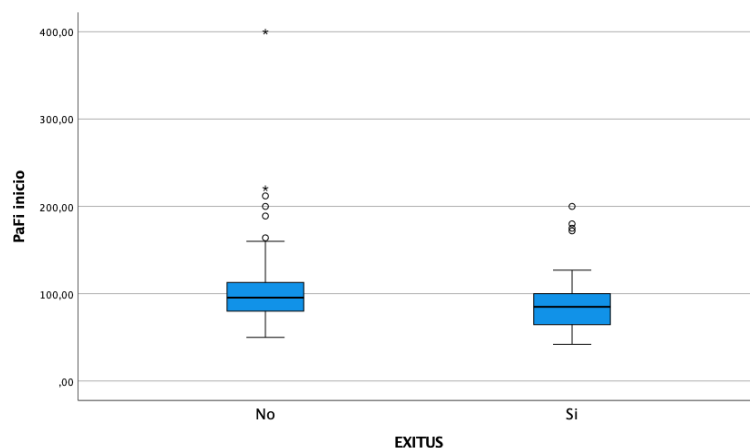
**PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> inicio.** La distribución de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> es distinta entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron ( $p=0,037$ ). La media entre los supervivientes fue de  $106,2 \pm 52,8$ , con una mediana de 95,5 y un IC95% de 92,8 – 119,6. El rango de varianza fue de 350, con un valor mínimo de 50 y un máximo de 400.

Entre los fallecidos, el valor medio de PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> fue de  $90,6 \pm 37,6$ , con una mediana de 85 y un IC95% de 78,4 – 102,7. Se registró un mínimo de 42 y un máximo de 200, siendo el rango de varianza de 158.

**TABLA 11** - Distribución de medias de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> según mortalidad. Fuente: Elaboración propia

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
Media $\pm$ DE	100,2 $\pm$ 47,9	106,2 $\pm$ 52,8	90,6 $\pm$ 37,6	<b>0,037</b>

Puesto que se trata de una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes, se aplicó la prueba de la  $U$  de Mann-Whitney. El valor  $p$  fue 0,037 por lo que se **rechazó la igualdad de medias**.



**FIGURA 19** - Diagrama de cajas: comparación de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre los supervivientes (caja de la izquierda) y fallecidos (caja de la derecha) de la muestra. Fuente: Elaboración propia

Sin embargo, al dividir a los pacientes según la clasificación de Berlin 2012, no se obtuvo significación estadística utilizándose la prueba Chi-cuadrado de Pearson ( $p=0,321$ ).

**TABLA 12** - Distribución de pacientes (%) según grupos de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de la clasificación de Berlín 2012 y mortalidad. Fuente: Elaboración propia

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
$PaO_2 / FiO_2 > 300$	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0,321
$200 < PaO_2 / FiO_2 \leq 300$	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	
$100 < PaO_2 / FiO_2 \leq 200$	26 (26%)	17 (27%)	9 (23%)	
$PaO_2 / FiO_2 \leq 100$	72 (71%)	42 (68%)	30 (77%)	



**Parámetros analíticos.** De todos los marcadores de laboratorio recogidos, se obtuvo significación estadística al cruzar los valores de dímero D y LDH al ingreso con la variable exitus.

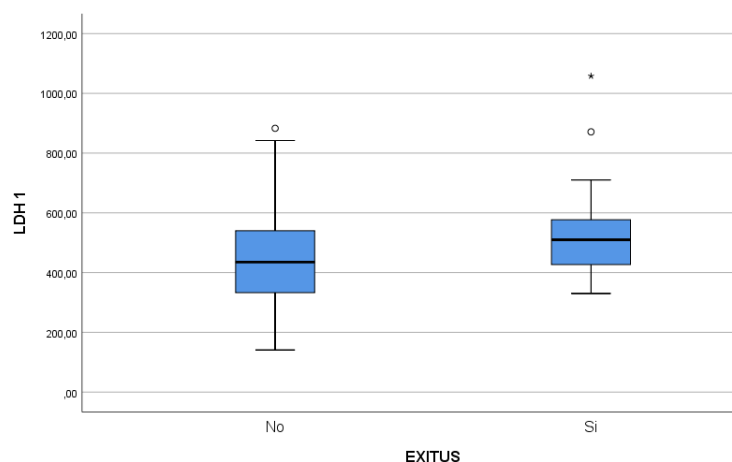
**TABLA 13** - Distribución de la muestra según valor medio de parámetros analíticos y mortalidad.

Fuente: Elaboración propia

LABORATORIO	Total 101	Supervivientes	Muertes 39	Valor p
<i>Media ± DE</i>		62		
<i>Ferritina (ng/mL)</i>	1283,6 ± 1181,0	1278,5 ± 1400,3	1287,2 ± 767,1	0,193
<i>LDH (UI/L)</i>	493,7 ± 248,0	443,2 ± 154	525,0 ± 138,4	<b>0,005</b>
<i>Dímero D (mcg/dL)</i>	5,3 ± 13,2	3,4 ± 7,9	8,5 ± 18,4	<b>0,014</b>
<i>Linfocitos (cél/mL)</i>	579,8 ± 292,3	597,8 ± 311,1	554,0 ± 266,5	0,429
<i>Fibrinógeno (mg/dL)</i>	687,5 ± 136,4	691,4 ± 151,9	664,8 ± 156,5	0,754
<i>PCR (mg/L)</i>	160,1 ± 106,6	158,3 ± 104,6	161,5 ± 112,4	0,978
<i>Triglicéridos(mg/dL)</i>	364,3 ± 705,5	382,3 ± 946,1	334,7 ± 329	0,386
<i>Troponinas (ng/mL)</i>	169,4 ± 468,5	140,0 ± 467,0	213,6 ± 504,8	0,060

El valor medio de LDH entre los supervivientes fue de  $443,2 \pm 154$ , frente al  $525,0 \pm 138,4$  de los fallecidos. En el grupo de supervivientes la mediana fue de 435, en cambio en el grupo de fallecidos fue de 510.

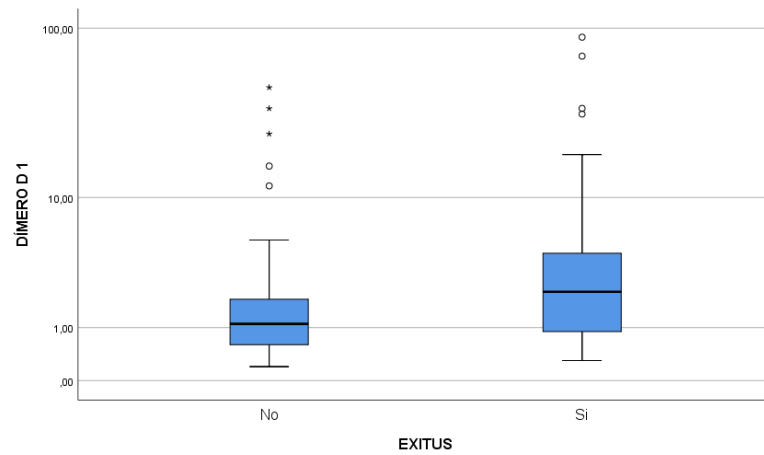
Se aplicó la prueba de la U de Mann-Whitney para muestras independientes, con un valor p de **0,005** por lo que se **rechazó la igualdad de medias**.



**FIGURA 20** - Diagrama de cajas: Comparación de valores de LDH al ingreso entre los supervivientes (caja de la izquierda) y los fallecidos (caja de la derecha). Fuente: Elaboración propia

El valor medio de dímero D entre los supervivientes fue de  $3,4 \pm 7,9$ , frente al  $8,5 \pm 18,4$  de los fallecidos. En el grupo de supervivientes la mediana fue de 1,1, en cambio en el grupo de fallecidos fue de 2,2. En la FIGURA 21, se utiliza un eje logarítmico (0,10,100...) para adecuar la escala a un rango más manejable.

Se aplicó la prueba de la U de Mann-Whitney para muestras independientes, con un valor p de **0,014** por lo que se **rechazó la igualdad de medias**.



**FIGURA 21** - Diagrama de cajas: Comparación de valores de dímero D al ingreso entre los supervivientes (caja de la izquierda) y los fallecidos (caja de la derecha). Fuente: Elaboración propia

## Gravedad.

### - APACHE II.

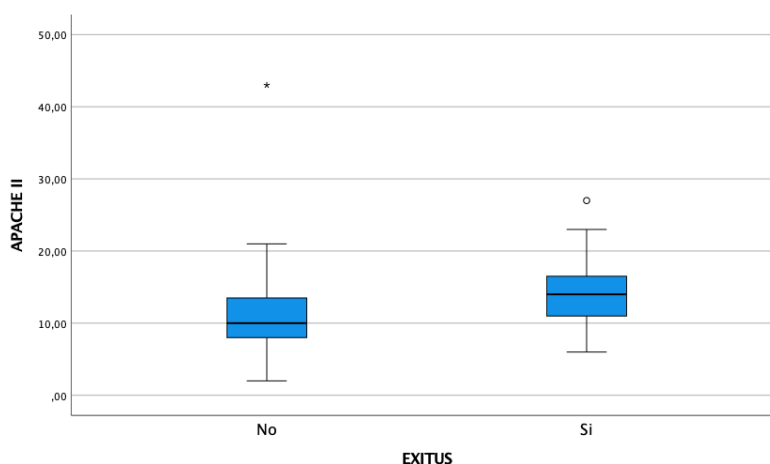
La distribución de la puntuación media obtenida en la escala APACHE II es distinta entre los supervivientes y los fallecidos ( $p < 0,001$ ).

Entre los supervivientes, la media fue de  $11,1 \pm 5,8$ . El rango de variación de la muestra fue de 41, con una puntuación mínima de 2 y una máxima de 43. Rango intercuartílico igual a 6, con un coeficiente de asimetría de 3,1 y una curtosis de 16.

Sin embargo, la puntuación media entre los fallecidos fue de  $14,1 \pm 4,7$ . El rango de variación fue de 21, con una puntuación mínima de 6 y una máxima de 27. El rango intercuartílico fue igual a 5,75, con un coeficiente de asimetría de 0,7 y una curtosis de 0,5.

**TABLA 14** - Valores medios de la escala APACHE II según mortalidad. Fuente: Elaboración propia

APACHE II	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
<i>Media <math>\pm</math> DE</i>	$12,3 \pm 5,6$	$11,1 \pm 5,8$	$14,1 \pm 4,7$	<b>&lt;0,001</b>



**FIGURA 22** - Diagrama de cajas: Comparación de puntuación APACHE II entre los supervivientes (caja izquierda) y los fallecidos (caja derecha). Fuente: Elaboración propia

### - SOFA.

La distribución de la puntuación media obtenida en la escala SOFA es distinta entre los supervivientes y los fallecidos ( $p < 0,001$ ).

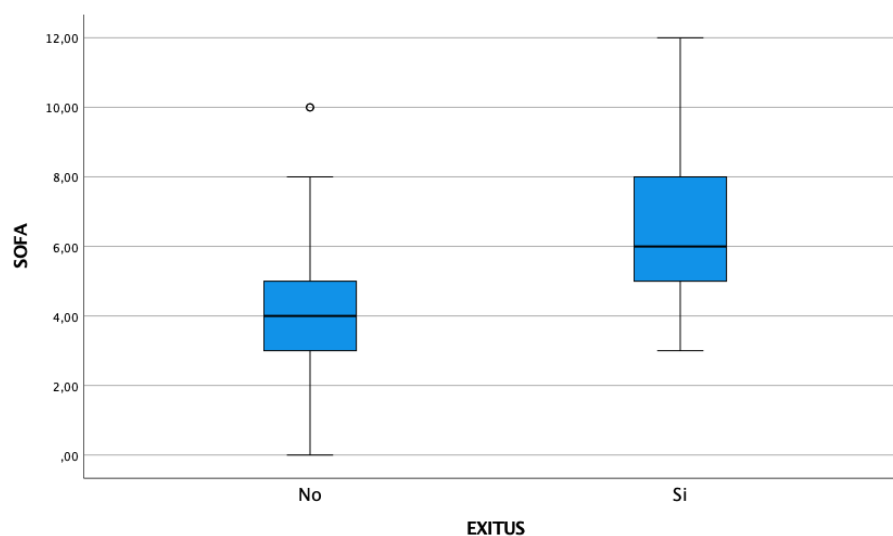
En el sistema SOFA los pacientes que sobrevivieron presentaron una puntuación media de  $3,9 \pm 1,9$  y una mediana de 4,0. El coeficiente de asimetría fue 0,5.

La evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) al ingreso en aquellos pacientes que fallecieron tuvo una puntuación media de  $6,6 \pm 2,4$  y una mediana de 6,0.

**TABLA 15** - Valores medios obtenidos en la escala de gravedad SOFA según mortalidad.

Fuente: Elaboración propia

SOFA	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
<i>Media <math>\pm</math> DE</i>	$5,0 \pm 2,5$	$3,9 \pm 1,9$	$6,6 \pm 2,4$	<b>&lt;0,001</b>



**FIGURA 23** - Diagrama de cajas: Comparación de puntuación SOFA entre supervivientes (caja de la izquierda) y muertes (caja de la derecha) de los pacientes de la muestra. Fuente: Elaboración propia

**Soporte Ventilatorio.** El soporte ventilatorio de los pacientes de la muestra se dividió en: terapia no invasiva (VMNI/ONAF) y terapia invasiva (VMI), aunque muchos de los pacientes combinaron ambas terapias (77,8%). Mediante la prueba Chi-cuadrado se obtuvo un valor de  $p=0,013$ , mostrando diferencias estadísticamente significativas en la distribución de ambos grupos.

**TABLA 16** - Mortalidad según terapia ventilatoria. *Fuente:* Elaboración propia

	Total 101	Supervivientes 62	Muertes 39	Valor p
<i>Terapia no invasiva</i>	30 (29,7%)	24 (38,7%)	6 (15,4%)	<b>0,013</b>
<i>Terapia invasiva</i>	71 (70,3%)	38 (61,3%)	33 (84,6%)	

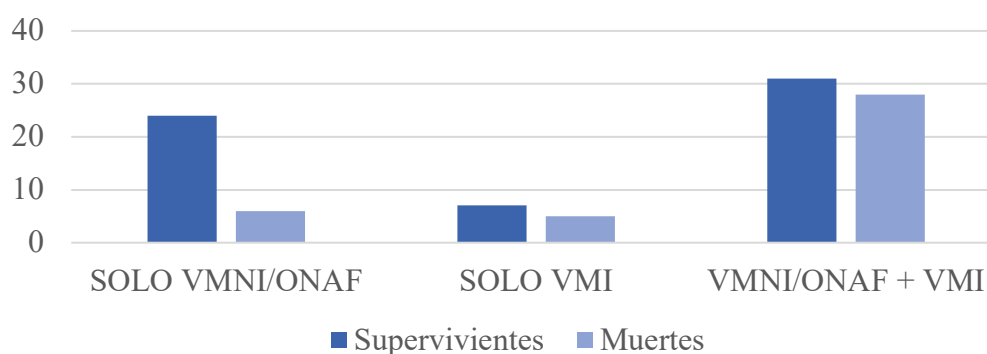
De los 101 pacientes de la muestra, 30 llevaron **terapia no invasiva** (VMNI/ONAF), 6 de los cuales fallecieron (20%) y 24 sobrevivieron (80%).

De los 71 pacientes (70,3%) que llevaron **terapia invasiva** (VMI), 33 fallecieron (46,5%) y 38 sobrevivieron (53,5%).

- 12 de ellos llevaron **sólo terapia invasiva** (VMI): 5 fallecieron (41,7%) y 7 sobrevivieron (58,3%),  $p=0,714$ .
- 59 pacientes necesitaron VMI posterior a la terapia no invasiva (VMNI/ONAF): 28 fallecieron (47,5%) y 31 sobrevivieron (52,5%),  $p=0,714$ .

**TABLA 17** - Mortalidad en pacientes con terapia invasiva. *Fuente:* Elaboración propia

	Total 71	Supervivientes 38	Muertes 33	Valor p
<i>Sólo VMI</i>	12 (11,9%)	7 (18,4%)	5 (15,2%)	0,714
<i>VMNI/ONAF + VMI</i>	59 (58,4%)	31 (81,6%)	28 (84,8%)	



**FIGURA 24** - Diagrama de barras según mortalidad y soporte ventilatorio. *Fuente:* Elaboración propia

**Decúbito prono.** De los 67 pacientes en quienes se utilizó la técnica decúbito prono, 30 fallecieron (44,8%) y 37 sobrevivieron (55,25%) - TABLA 18.

**TABLA 18** - Distribución de la muestra por mortalidad y uso de la técnica decúbito prono.

Fuente: Elaboración propia

	<b>Total 101</b>	<b>Supervivientes 62</b>	<b>Muertes 39</b>	<b>Valor p</b>
<i>Decúbito Prono</i>	67 (66,3%)	37 (59,7%)	30 (76,9%)	0,074

Entre los pacientes que llevaron ventilación mecánica invasiva y estuvieron en decúbito prono (57 pacientes), 28 fallecieron y 29 sobrevivieron. Sin embargo, de los 14 pacientes que se intubaron, pero en quienes no se utilizó la posición decúbito prono, 5 fallecieron (35,7%) y 9 sobrevivieron (64,3%). Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, para la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,367$ ).

**TABLA 19** - Distribución de los pacientes intubados según mortalidad y decúbito prono.

Fuente: Elaboración propia

<b>VMI</b>	<b>Total 71</b>	<b>Supervivientes 38</b>	<b>Muertes 33</b>	<b>Valor p</b>
<i>Prono</i>	57 (80,3%)	29 (76,3%)	28 (84,8%)	0,367
<i>NO Prono</i>	14 (19,7%)	9 (23,7%)	5 (15,2%)	

Durante la pandemia se ha empezado a utilizar el decúbito prono en pacientes despiertos/no intubados (*awake prono*), técnica que anteriormente no se utilizaba. La TABLA 20 muestra la proporción de supervivientes y fallecidos de los pacientes que no fueron intubados según utilizaran la técnica decúbito prono o no.

**TABLA 20** - Distribución de pacientes no intubados según mortalidad y decúbito prono.

Fuente: Elaboración propia.

<b>NO VMI</b>	<b>Total 30</b>	<b>Supervivientes 24</b>	<b>Muertes 6</b>	<b>Valor p</b>
<i>Prono</i>	10 (33,3%)	8 (33,3%)	2 (33,3%)	0,999
<i>NO Prono</i>	20 (66,6%)	16 (66,7%)	4 (66,7%)	

## **DISCUSIÓN**

### **1. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS E IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN**

Desde el inicio de la pandemia, se ha desencadenado a nivel mundial una de las crisis socio sanitarias más importantes del último siglo. Este brote ha obligado a posponer la mayoría de las intervenciones y actividades programadas, sobrepasando en muchos casos las posibilidades asistenciales de los hospitales. Los profesionales sanitarios han estado sometidos a una gran sobrecarga de trabajo con un nivel de agotamiento físico y emocional elevado.

El objetivo de este estudio ha sido describir las características de los pacientes ingresados en la UCI del Hospital de La Ribera, para poder obtener información sobre las características iniciales y el curso de la enfermedad; y así poder comprender mejor los factores asociados y gestionar los recursos existentes para aprender a combatir la pandemia.

La tasa de mortalidad en la UCI del Hospital de La Ribera (38,6%) fue similar a otras publicadas previamente, pero muy inferior al 61,5% comunicado en una de las primeras series divulgadas al inicio de la pandemia (52). Sin embargo, también se han descrito tasas de mortalidad muy inferiores a la nuestra, como el 18% que describe Martos Pérez F, et al. en su estudio de la UCI del Hospital de Málaga (53). Esta disparidad de datos podría explicarse por los constantes cambios en los protocolos a lo largo de los primeros meses de pandemia, y depende, en gran medida, del momento en el que se haya tomado la muestra y del tipo de pacientes ingresados. En nuestro estudio, se ingresaban pacientes que habían sido ventilados en sala y fracasado en el manejo inicial; en otros centros ingresaban pacientes desde el principio, con lo cual las características de los pacientes entre estudios son distintas.

Existen numerosos estudios en la literatura que identifican factores pronósticos de mala evolución y mortalidad para la COVID-19, sin embargo, una revisión posterior ha demostrado que la mayoría de estos presentan limitaciones metodológicas (54), recogen variables de distintos momentos, incluyen variables de difícil obtención o se basan en información del TAC de tórax (55).

En lo que respecta a la comorbilidad, estudios publicados en China y Estados Unidos asocian la edad y las enfermedades cardiovasculares con un peor pronóstico, y una mortalidad superior en varones mayores de 60 años con diabetes e hipertensión arterial (56). En nuestra serie, la asociación con una mayor mortalidad queda demostrada en pacientes de edad avanzada, con mayor riesgo por encima de los 60 años; sin embargo, la hipertensión, la diabetes y otras enfermedades respiratorias (como EPOC y asma), no han demostrado aumento de mortalidad. Guan et al. publicaron datos de 1099 pacientes con COVID-19 confirmado, de los cuales el factor de riesgo más alto fue la hipertensión, notificada en el 15% de ellos, y el 35,8% de los que requirieron ingreso en la UCI o fallecieron registraron cifras altas de tensión (57). En nuestra muestra la prevalencia de hipertensión fue del 64%.

No se ha encontrado asociación entre un peor desenlace de la enfermedad y tener antecedentes de cardiopatía isquémica, hecho que se si se describe en otros estudios (56). Sin embargo, la poca frecuencia de estas en nuestra muestra podría ser insuficiente para evaluar su valor pronóstico.

Tampoco se ha observado una asociación entre la mortalidad y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), por lo cual, se considera que los pacientes no deben suspender estos medicamentos porque el riesgo de afectar el control de la enfermedad de base es mayor, al menos sobre la base de evidencia actual. En un meta-análisis que incluyó a 9890 pacientes hipertensos se comparó a sujetos tratados con aquellos no tratados y se concluyó que ambos grupos mostraban un riesgo similar de COVID-19 grave o letal (58).

En cuanto a la obesidad, se ha descrito como un factor independiente de mal pronóstico (59). En nuestra muestra, los pacientes con sobrepeso ( $IMC > 24,9$ ) presentaron mayor mortalidad que los pacientes con normopeso (relación estadística no significativa), lo que sugiere que el mal pronóstico estaría ligado al aumento del IMC en general, y no solo a la obesidad.

Cuando nos referimos a la estrategia de soporte ventilatorio de los pacientes de la UCI, estamos refiriéndonos en realidad a la que inicialmente fue indicada para enfermos con SDRA, que posteriormente se ha generalizado para la población general de enfermos en



ventilación mecánica. Es posible que los cambios observados en las estrategias ventilatorias (mayor uso de la ventilación no invasiva y la implementación progresiva de una estrategia de ventilación protectora) hayan podido influir en los cambios observados en la mortalidad.

Durante los primeros meses, coincidiendo con el primer pico de incidencia en España, se tomó la decisión de no utilizar ventilación mecánica no invasiva por miedo a la transmisión del coronavirus por aerosoles. En nuestra muestra, 71 pacientes (70,3%) fueron intubados y 30 llevaron terapia no invasiva (29,7%). Hubo pacientes en quienes se desestimó escalar medidas de soporte por techo terapéutico, recibiendo sólo VMNI/ONAF. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de soporte ventilatorio ( $p=0,013$ ). De los pacientes a quienes hubo que intubar, 59 (58,4%) habían llevado terapia no invasiva previa y 12 llevaron sólo VMI (11,9%) coincidiendo con el miedo al contagio por aerosoles mencionado anteriormente.

Los resultados analíticos de nuestro estudio indican que los recuentos de dímero D y LDH al ingreso fueron superiores en aquellos pacientes que fallecieron. Esto coincide con otros estudios que indican que en los pacientes que acaban falleciendo, el aumento en la concentración de marcadores inflamatorios predice el peor pronóstico. Por ejemplo, un estudio publicado en la revista *The Lancet* sobre 41 pacientes hospitalizados, muestra que los valores de dímero D en los pacientes con enfermedad grave fueron hasta cinco veces superiores que en aquellos que no ingresaron en la UCI (60).

Con respecto a otros parámetros analíticos, en nuestro estudio, la linfopenia no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad. La bibliografía sugiere que el bajo recuento de linfocitos observado en estos pacientes es un indicador de la inmunosupresión causada por el coronavirus y que podría ayudar a identificar rápidamente a los pacientes severos, reconociendo de manera temprana un fenotipo inmunológico vulnerable.

Dado que hasta el momento no se ha identificado ningún medicamento especializado para tratar la infección por SARS-CoV-2, el pilar del tratamiento ha sido la atención de apoyo. Los pacientes han sido tratados de forma aislada y sus contactos cercanos han estado en cuarentena. Para los pacientes que no se encuentran en estado crítico, es probable que un

seguimiento cercano sea suficiente para manejar la enfermedad. Sin embargo, para los pacientes en estado crítico, se necesitan tratamientos y cuidados intensivos.

En concordancia con otros estudios, no encontramos beneficios en el uso de la hidroxicloroquina y los hallazgos manifiestos de toxicidad (y la relación con la prolongación del intervalo QT) sugieren que no debe considerarse como opción terapéutica para la COVID-19 (61).

El paso de decúbito supino al decúbito prono es un procedimiento complejo que precisa tiempo y personal experimentado. En el contexto de pandemia, hubo personal reforzando los servicios de medicina intensiva, por lo que hay que añadir la inexperiencia en la práctica de la técnica. Efectivamente, la posición en decúbito prono fue eficaz para mejorar la oxigenación de la sangre en pacientes con SDRA por SARS-CoV-2. En nuestro estudio, se utilizó la posición de decúbito prono en 67 pacientes (66,3%) con una duración media de la primera sesión de  $18,6 \pm 33,9$  horas y un número medio de sesiones de  $4,2 \pm 3,0$ .

Aunque se ha relacionado con una mejoría de la supervivencia, durante la pandemia se ha empezado a utilizar, además, el prono en pacientes despiertos (*awake prono*), previamente no utilizado. En nuestra muestra, hubo 10 pacientes (9,9%) en quienes se utilizó la posición prono sin estar intubados (*awake prono*), de los que 8 sobrevivieron y 2 fallecieron, lo que también parece estar asociado a una mayor supervivencia (a pesar de que la relación estadística no resultó significativa).

Aunque la bibliografía describa que a mayor tiempo en decúbito prono, menos lesión pulmonar inducida por la ventilación, existen otras complicaciones asociadas al incremento en el número de horas en esta posición, como: el edema facial, las úlceras por presión, la obstrucción del tubo orotraqueal y otros problemas articulares (62).

Del total de pacientes intubados de nuestra muestra (71 pacientes), 57 (un 80,3%) estuvieron en decúbito prono, sin encontrarse relación estadísticamente significativa ( $p=0,367$ ). Asimismo, entre los pacientes a quienes se intubó, pero no se pronó (14 pacientes), el 64,3% sobrevivió y el 35,7% falleció.

Cuando se analizan las medias de gravedad con las escalas de APACHE II y SOFA y se comparan con otros estudios realizados hasta la fecha, encontramos resultados muy distintos. Como señalábamos anteriormente, los pacientes de nuestra serie son pacientes a los que ya se ha ofrecido un tratamiento inicial con soporte respiratorio en sala y han fracasado. Nuestros pacientes presentaron unas puntuaciones de APACHE II y SOFA altos, hecho que muestra mayor gravedad/peor pronóstico, que en los que relatan otros estudios como el de Martos Pérez F, et al (53). Algo parecido ocurre con los valores iniciales de  $PaO_2/FiO_2$ ; los pacientes de nuestro estudio presentaron medias más bajas ( $100,2 \pm 47,9$ ) a las descritas, por ejemplo, por Ramírez P, et al. en un estudio sobre la características clínicas y pronósticas llevado a cabo en la UCI del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Describe que todos sus pacientes presentaron una  $PaO_2/FiO_2$  entre 100-200 (moderada, según la clasificación de Berlin 2012) (63).

## **2. COMPARACIÓN SDRA “CLÁSICO” CON SDRA POR SARS-CoV-2**

Aunque el diseño de este estudio no tiene como fin hacer una comparación entre el SDRA “clásico” y el SDRA por SARS-CoV-2, al profundizar en el tema de investigación surgió la pregunta de si ambas entidades eran en realidad tan similares como para englobarse dentro del mismo término; hecho que derivó en un objetivo secundario del trabajo. El objetivo de esta segunda parte es, por tanto, comparar los datos obtenidos en nuestra serie con aquellos estudios sobre el SDRA “clásico” (o por otras etiologías).

La literatura señala, que a la hora de interpretar la epidemiología del SDRA, se debe tener en cuenta que la ausencia de una definición universal para esta entidad hasta 2012, se ha traducido en una serie de problemas prácticos a la hora de realizar un diagnóstico exhaustivo. Los trabajos publicados hasta la fecha presentan cifras muy variables.

En este sentido, la incidencia de SDRA varía desde 10 hasta 86 casos por cada 100.000 habitantes, en países desarrollados, describiéndose mayor incidencia a medida que aumenta la edad (64).

La incidencia de SDRA en las UCI hasta la aparición del SARS-CoV-2 era del 10,4% con un IC95% de 10,0% al 10,7% (65). Sin embargo, los últimos datos publicados de la

ocupación de camas UCI por pacientes con COVID-19 en España (a 29 de abril de 2021) son del 22,9% (66).

Giacomo Bellani et al, en su estudio internacional llevado a cabo en 459 UCIs, describe una mortalidad del 35,3% entre los pacientes con SDRA (65), ligeramente inferior a la mortalidad registrada en los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 de nuestra muestra (38,6%). El SDRA se conoce desde hace más de 50 años, sin embargo, continúa registrando valores de mortalidad muy elevados a pesar de los avances en la atención de apoyo.

El estudio de cohortes de Roca O, et al. describe una edad media de los pacientes con SDRA de  $56 \pm 17$  años, frente a los  $63,4 \pm 12,7$  años descritos en nuestra serie de pacientes con COVID-19 (67). En su estudio, un 64% eran hombres, proporción muy similar a la registrada en nuestra muestra (67%).

Después de muchos intentos por explicar el papel pronóstico del grado de hipoxemia, los resultados dispares entre los estudios realizados hacen que aún existan dudas. El estudio ALIVE muestra como la mortalidad de los pacientes con lesión pulmonar y SDRA aumenta a medida que disminuye la relación  $PaO_2/FiO_2$  (68), sin embargo, no se ha podido marcar un punto de corte que muestre el interés pronóstico. En nuestro estudio, el grado de hipoxemia analizado como relación  $PaO_2/FiO_2$  si que mostró significancia estadística, relacionándose una mayor mortalidad con valores bajos de  $PaO_2/FiO_2$ .

La estancia media en la UCI resulta muy similar para ambas etiologías de SDRA: en el SDRA por SARS-CoV-2 se registró una media de 20,2 días, prácticamente igual a los 20 días señalados en un estudio de cohortes sobre incidencia de SDRA en pacientes ingresados en la UCI (67).

Las diferencias entre las escalas de gravedad y riesgo de mortalidad en UCI, que se muestran en la TABLA 19, son llamativas. Esto sugiere que los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 ingresan en la UCI con menor insuficiencia orgánica, es decir, un mejor estado basal que los pacientes al ingreso con SDRA. El SDRA “clásico” solía producirse en el contexto de sepsis con otros fallos orgánicos, que aumentaban la probabilidad de malos resultados. Sin

embargo, el COVID-19 es principalmente respiratorio, por lo que presenta resultados más bajos.

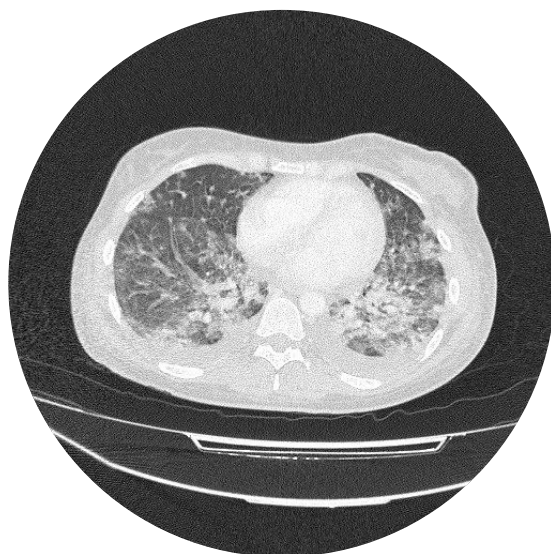
**TABLA 21** - Comparación escalas de gravedad en SDRA "clásico" y SDRA por SARS-CoV-2.

Fuente: Elaboración propia basada en el estudio de Roca O, et al. Med Intensiva. 2006;30(1):6-12 (67)

		Supervivientes	Muertes
<b>SDRA "clásico"</b>	<b>APACHE II</b>	20 ± 8	25 ± 7
	<b>SOFA</b>	11,8 ± 3,7	12,7 ± 3,3
<b>SDRA por SARS-CoV-2</b>	<b>APACHE II</b>	11,1 ± 5,8	14,1 ± 4,7
	<b>SOFA</b>	3,9 ± 1,9	6,6 ± 2,4

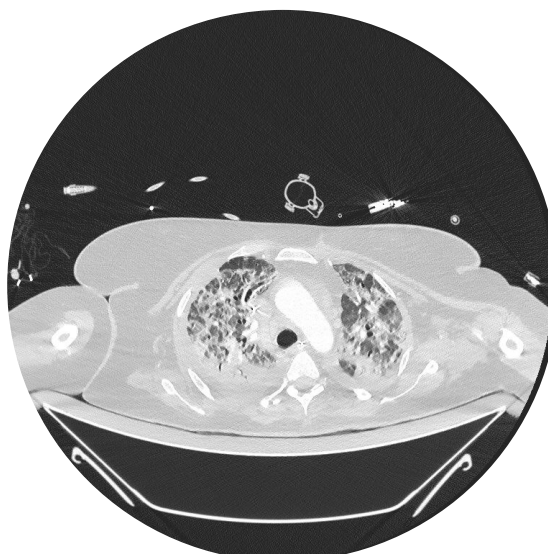
Otra de las posibles diferencias entre ambas etiologías es la distribución estacional. El SDRA "clásico" tiene una mayor incidencia en los meses más fríos, hecho que todavía no ha podido ser confirmado en el SDRA por SARS-CoV-2 por su corta trayectoria en el tiempo.

La primera prioridad en la atención de los pacientes con SDRA es la identificación y el tratamiento de la causa (o causas) subyacentes. Por ejemplo, en SDRA asociado a sepsis, los pacientes requieren reanimación temprana, antibióticos y control de la fuente (28). Sin embargo, como ya se ha descrito anteriormente, en el SDRA por SARS-CoV-2, el tratamiento se ha centrado en el manejo de la sintomatología.



**FIGURA 25** - TC de tórax de un paciente con SDRA recogido fuera del período de estudio

Fuente: Elaboración propia



**FIGURA 26** - TC de tórax de un paciente del estudio con SDRA por SARS-CoV-2

Fuente: Elaboración propia

Una discrepancia adicional es evidente en las tomografías computarizadas. El edema, la distribución vertical del gas, el tejido pulmonar y las áreas sustanciales de colapso en los segmentos pulmonares dependientes, son las características del SDRA. Sin embargo, dentro de la afectación pulmonar producida en los pacientes con COVID-19 existen diferentes patrones, siendo el más frecuente aquel con el parénquima pulmonar relativamente preservado. Cuando existe una afectación más evidente del mismo, se manifiesta con unas áreas en vidrio deslustrado que progresan hacia un engrosamiento de septos interlobulillares y fibrosis, tal y como muestra la FIGURA 25.

### 3. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, algunos datos faltantes pueden haber afectado el resultado. En segundo lugar, este estudio se realizó en un solo centro médico y el número de pacientes fue limitado, por lo que la extrapolación de resultados está condicionada. En tercer lugar, debido a las constantes adaptaciones de los protocolos en el manejo, ciertas decisiones quedaron a criterio del médico tratante del centro. Además, añadir, que el estudio se llevó a cabo en un contexto de sobrecarga asistencial.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que se asocian a una mayor mortalidad durante el ingreso en la UCI por COVID-19:

- La **edad** avanzada ( $\geq 60$  años)
- Valores de **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** bajos al ingreso
- Altos niveles de **dímero D** y **LDH** al ingreso
- El uso de **terapia invasiva** (VMI),
- Una puntuación aumentada en las escalas **APACHE II** y **SOFA**

Estos resultados deberían validarse con otros estudios multicéntricos, con un tamaño muestral mayor para confirmar los hallazgos descritos en este. Además, se propone añadir otros factores de riesgo como el tabaquismo o la inmunosupresión.

Ya que hemos identificado varios factores que sí se relacionan con la mortalidad, la elaboración de protocolos para identificar “pacientes de riesgo” podría suponer una mejoría en la atención de estos. Se invita a una comprensión detallada de la epidemiología y los resultados del SDRA por SARS-CoV-2 para llevar a cabo futuras investigaciones sobre los mecanismos tanto de la presentación aguda como de las secuelas a largo plazo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ashton J. The pandemic of coronavirus: tackling the latest plague. J R Soc Med [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Nov 22];113(3):123–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0141076820910926>
2. Hernández Bonilla JM. María Neira: “El 70% de los últimos brotes epidémicos han comenzado con la deforestación.” El País [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 1]; Available from: [https://elpais.com/ciencia/2021-02-05/el-70-de-los-ultimos-brotes-epidemicos-han-comenzado-con-la-deforestacion.html?prm=enviar\\_email?event\\_log=oklogin&](https://elpais.com/ciencia/2021-02-05/el-70-de-los-ultimos-brotes-epidemicos-han-comenzado-con-la-deforestacion.html?prm=enviar_email?event_log=oklogin&)
3. Word Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus. Emerg Infect Dis [Internet]. 2004 Feb [cited 2021 Mar 1];10(2):320–6. Available from: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0913\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0913_article.htm)
5. Stilhano RS, Costa AJ, Nishino MS, Shams S, Bartolomeo CS, Breithaupt-Faloppa AC, et al. SARS-CoV-2 and the possible connection to ERs, ACE2, and RAGE: Focus on susceptibility factors. FASEB J [Internet]. 2020 Nov 23 [cited 2021 Feb 2];34(11):14103–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202001394RR>
6. Albery GF, Eskew EA, Ross N, Olival KJ. Predicting the global mammalian viral sharing network using phylogeography. Nat Commun [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12];11(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16153-4>
7. Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. Int J Odontostomatol [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Feb 4];14(4):501–7. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2020000400501&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
8. Nikolai LA, Meyer CG, Kremsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Feb 4];100(January):112–6. Available from:



- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220307062>
9. Tfi MR, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 1];508(January):254–66. Available from: [www.elsevier.com/locate/cca](http://www.elsevier.com/locate/cca) Review
  10. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Información Científica-Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2021 [cited 2021 Mar 2];1:111. Available from:  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
  11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Jan 11];172(9):577–82. Available from:  
<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-0504>
  12. Uddin M, Stiboy E, Hassan Z, Chan M, Islam S. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 5];39:667–77. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078>
  13. Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, Pal S, Agarwal N, Figlin RA, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Feb 15];27(9):281–92. Available from:  
<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/27/9/ERC-20-0165.xml>
  14. Rashedi J, Poor BM, Asgharzadeh V, Pourostadi M. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 7];28(4):469–74. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257620/>
  15. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens* [Internet]. 2020 Jun 29 [cited 2021 Feb 6];22(6):943–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jch.13912>
  16. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obesity* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Feb 25];28(5):847–847. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22808>
  17. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute

- Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 2];180(7):934. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
18. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 [cited 2021 Feb 3];22(7):707–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8844239/>
  19. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. [cited 2021 Jan 26];13(10):818–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/>
  20. Setten M, Plotnikow GA, Accoce M. Prone position in patients with acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 2];28(4):452–62. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20160066>
  21. Cereda M, Deutschman CS. Coronavirus Disease 2019 and Acute Respiratory Distress Syndrome: Why the Intensivist Is More Important Than Ever. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Feb 1];48(12):1838–40. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.00000000000004663>
  22. WeVent Grupo Internacional de Ventilación Mecánica. Protocolo Respiratorio De Paciente Con Sars-Cov-2 (COVID-19). [cited 2021 Feb 21];2. Available from: [https://www.formacionsanitaria.eu/documentos/Protocolo\\_manejo\\_respiratorio\\_wevent.pdf](https://www.formacionsanitaria.eu/documentos/Protocolo_manejo_respiratorio_wevent.pdf)
  23. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Rios F. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva* [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 Feb 10];40(3):169–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569115002508>
  24. Kang M, Kempker J. Definitions, Epidemiology, Clinical Risk Factors, and Health Disparities in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2021 Feb 5];40(01):003–11. Available from:

<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1683884>

25. Ramón y Cajal Agüeras S. COVID-19 and pathology: What do we know? *An RANM* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2021 Feb 8];137(137(02)):133–9. Available from: [https://analesranm.es/revista/2020/137\\_02/13702\\_rev06](https://analesranm.es/revista/2020/137_02/13702_rev06)
26. Bornstein Sánchez R. Papel de la fibrinólisis en el tratamiento del distress respiratorio asociado a COVID-19. *Rev cir infant* [Internet]. 1999 [cited 2021 Feb 1];197–204. Available from: <https://www.covid-19.seth.es/papel-de-la-fibrinolis-en-el-tratamiento-del-distress-respiratorio-asociado-a-covid-19/>
27. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16];92(10):1755–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25855>
28. Taylor Thompson B, C. Chambers R, Kathleen D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 16];377(6):562–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956444>
29. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Jan 20];324(8):782. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
30. Cristancho Gómez W. TIPIFICACIÓN DEL SDRA POR COVID-19 [Internet]. *Manual Moderno*. [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.manualmoderno.com/blog/post/tipificacion-del-sdra-por-covid-19/>
31. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jun 14 [cited 2021 Jan 22];46(6):1099–102. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06033-2>
32. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jan 26];279:103–455. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569904820301130>
33. Rajeev R, Prathiviraj R, Kiran GS, Selvin J. Zoonotic evolution and implications of microbiome in viral transmission and infection. *Virus Res* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Feb 6];290:198175. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198175>
34. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2021 Jan 27];26(5):499–501. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cns.13372>
  35. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 11];17(5):259–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
  36. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *medRxiv* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 6]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678>
  37. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 4];277(8):2251–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
  38. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 Jul 11 [cited 2021 Jan 10];26(7):1037–40. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0916-2>
  39. Matthay MA, Wick KD, Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 6];130(12):6218–21. Available from: <https://jci.me/143331/pdf>
  40. Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):436–43.
  41. Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Feb 1];40(7):659–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2429>
  42. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Feb 3];157:104–859. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>

43. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2021 Jan 12];92(7):814–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
44. IDSA. Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 4.2.0. 2020 [cited 2021 Apr 21]. p. 5–8. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
45. Scala R, Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 1];27(147):8–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0008-2018>
46. Cinesi Gómez C, Carratalá Perales JM. Soporte respiratorio en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a COVID-19 en urgencias y emergencias. *Emergencias* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 15];32(3):197–200. Available from: <http://emergencias.portalsemes.org/descargar/soporte-respiratorio-en-el-paciente-adulto-con-insuficiencia-respiratoria-aguda-secundaria-a-covid19-en-urgencias-y-emergencias/>
47. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Feb 2];383(25):2451–60. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009575>
48. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 10];9(69):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
49. Arancibia Hernández F. Nueva definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. *Rev Chil Med Intensiva* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 11];27(1):35–40. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-669016>
50. Lee HY, Cho J, Kwak N, Choi SM, Lee J, Park YS, et al. Improved Oxygenation After Prone Positioning May Be a Predictor of Survival in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 Jan 20];48(12):1729–36. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.00000000000004611>
51. Paul V, Patel S, Royse M, Odish M, Malhotra A, Koenig S. Proning in Non-Intubated

- (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Aug 7 [cited 2021 Jan 19];35(8):818–24. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066620934801>
52. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10];8:475–81. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext)
  53. Martos Pérez F, Luque del Pino J, Jiménez García N, Mora Ruiz E, Asencio Méndez C, García Jiménez JM, et al. Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 5];(January):19–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.017>
  54. Wynants L, van Calster B, Bonten M, Collins G, Debray T, de Vos M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* [Internet]. [cited 2021 Jan 17];369:1328. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265220/>
  55. Du R, Liang L, Yang C, Wang W, Cao T, Li M. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: A prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. [cited 2021 Jan 20];55(5):2000524. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269088/>
  56. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 4];37(4):176–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.06.003>
  57. Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson I. COVID-19 and hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* [Internet]. 2020 Apr 20 [cited 2021 Feb 13];21(2):147032032092785. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1470320320927851>
  58. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Feb 15];106(19):1519–24. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2020-317336>

59. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. ScienceDirect [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 20];14:655–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078>
60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. Feb [cited 2021 Feb 10];395(10223):497–506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
61. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Pérez J, Millán H, et al. Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. Biomédica [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 2];40(2):116–30. Available from: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5764>
62. Concha P, Treso-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berengué C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Ventilación mecánica invasiva y decúbito prono prolongado durante la pandemia por COVID-19 [Internet]. Vol. 1, Medicina Intensiva. 2021 [cited 2021 Apr 29]. p. 1–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.01.001>
63. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. Med Intensiva [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Feb 3];45(1):27–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021056912030245X>
64. Diego J, Borbón S. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Recibido: [Internet]. Vol. 9, Rev Clin Esc Med UCR-HSJD. 2018 [cited 2021 May 5]. p. 56–64. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr191g.pdf>
65. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Mar 2];315(8):788. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0291>
66. Diaz A. COVID-19: ocupación de camas UCI por CC. AA. España 2021 [Internet]. Statista. 2021 [cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1198455/covid-19-ocupacion-de-camas-uci-por-cc-aa-espana/>

67. Roca O, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ, et al. Estudio de cohortes sobre incidencia de SDRA en pacientes ingresados en UCI y factores pronósticos de mortalidad. *Med Intensiva* [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Feb 3];30(1):6–12. Available from: <https://medintensiva.org/es-estudio-cohortes-sobre-incidencia-sdra-articulo-13084419>
68. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* [Internet]. [cited 2021 Feb 10];30(1):51–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569423/>
69. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2020 Jul 13 [cited 2021 Jan 16];108(1):17–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>



## ANEXOS

### ANEXO 1

Características al ingreso analizadas por subgrupos según: supervivientes y muertes				
	Total 101 (100%)	Supervivientes 62 (61,4%)	Muertes 39 (38,6%)	Valor p
SEXO				
Hombre	68 (67%)	38 (61%)	30 (77%)	0,103
Mujer	33 (33%)	24 (39%)	9 (23%)	
EDAD (años)				
Media ± DE	63,4 ± 12,7	61,1 ± 13,4	67,2 ± 10,6	0,016
<60	30 (30%)	23 (37%)	7 (18%)	0,040
≥60	71 (70%)	39 (63%)	32 (82%)	
IMC				
Media ± DE	29,6 ± 4,5	29,3 ± 4,1	29,9 ± 5,2	0,933
Normopeso	18 (17%)	10 (16%)	8 (21%)	0,792
Sobrepeso	44 (44%)	29 (47%)	15 (39%)	
Obesidad grado I	29 (29%)	18 (29%)	11 (28%)	
Obesidad grado II	7 (7%)	4 (6%)	3 (8%)	
Obesidad grado III	3 (3%)	1 (2%)	2 (5%)	
COMORBILIDAD				
Ninguna	17 (17%)	10 (16%)	7 (18%)	0,812
Hipertensión	65 (64%)	39 (63%)	26 (67%)	0,701
DM tipo 2	32 (32%)	18 (29%)	14 (36%)	0,470
Dislipemia	47 (47%)	29 (47%)	18 (46%)	0,951
Cardiopatía	13 (13%)	8 (13%)	5 (13%)	0,99
EPOC	7 (7%)	5 (8%)	2 (5%)	0,572
Asma	4 (4%)	2 (3%)	2 (5%)	0,633

<b>APACHE II: Media ± DE</b>	12,3 ± 5,6	11,1 ± 5,8	14,1 ± 4,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>SOFA: Media ± DE</b>	5,0 ± 2,5	3,9 ± 1,9	6,6 ± 2,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>PaO2 / FiO2 inicio (mmHg)</b>				
<b>Media ± DE</b>	100,2 ± 47,9	106,2 ± 52,8	90,6 ± 37,6	<b>0,037</b>
PaO2 / FiO2 > 300	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0,321
200 < PaO2 / FiO2 ≤ 300	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	
100 < PaO2 / FiO2 ≤ 200	26 (26%)	17 (27%)	9 (23%)	
PaO2 / FiO2 ≤ 100	72 (71%)	42 (68%)	30 (77%)	
<b>LABORATORIO: Media ± DE</b>				
<i>Ferritina</i>	1283,6 ± 1181,0	1278,5 ± 1400,3	1287,2 ± 767,1	0,193
<i>LDH</i>	493,7 ± 248,0	443,2 ± 154	525,0 ± 138,4	<b>0,005</b>
<i>Dímero D</i>	5,3 ± 13,2	3,4 ± 7,9	8,5 ± 18,4	<b>0,014</b>
<i>Linfocitos</i>	579,8 ± 292,3	597,8 ± 311,1	554,0 ± 266,5	0,429
<i>Fibrinógeno</i>	687,5 ± 136,4	691,4 ± 151,9	664,8 ± 156,5	0,754
<i>PCR</i>	160,1 ± 106,6	158,3 ± 104,6	161,5 ± 112,4	0,978
<i>Triglicéridos</i>	364,3 ± 705,5	382,3 ± 946,1	334,7 ± 329	0,386
<i>Troponinas</i>	169,4 ± 468,5	140,0 ± 467,0	213,6 ± 504,8	0,060

## DESCRIPCIÓN DE CASOS Y ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

### Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de La Ribera

Pérez Modrego M<sup>1</sup>, Gascón Sánchez V<sup>1,2</sup>, Bellver Bosch L<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Facultad de Medicina UCV. Valencia. <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de La Ribera. Alzira

#### INTRODUCCIÓN

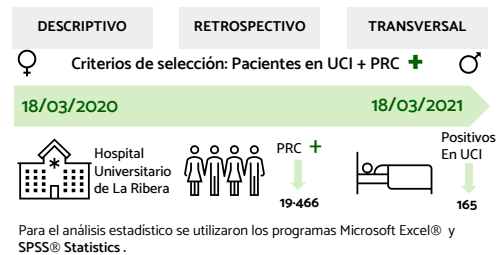


- La bibliografía sugiere que los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 presentan características peculiares que los diferencian del SDRA "clásico"
- Este estudio pretende remarcar la importancia de distinguir **diferentes perfiles** para adecuar el manejo a las necesidades de cada paciente

#### OBJETIVO

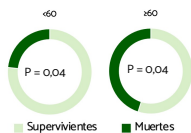
Describir las características del SDRA por SARS-CoV-2 en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de La Ribera

#### MATERIAL Y MÉTODOS



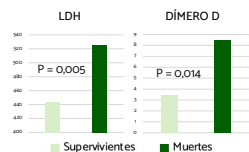
#### RESULTADOS

**FIGURA 1 - DIVISIÓN DE LA MUESTRA POR GRUPOS DE EDAD Y MORTALIDAD**



Se encontraron **diferencias estadísticamente significativas** entre los grupos de edad y la mortalidad. Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson

**FIGURA 2 - VALOR MEDIO DE LDH Y DÍMERO D AL INGRESO SEGÚN MORTALIDAD**



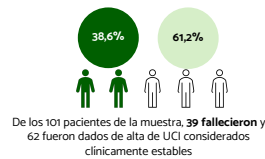
El valor medio de LDH al ingreso entre los supervivientes fue de  $443,2 \pm 154$ , frente al  $525,0 \pm 138,4$  de los fallecidos

El valor medio de dímero D al ingreso entre los supervivientes fue de  $3,4 \pm 7,9$ , frente al  $8,5 \pm 18,4$  de los fallecidos

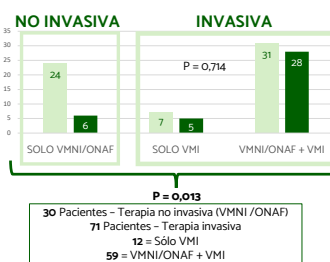
Puesto que se trata de una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes, se usó la prueba U de Mann-Whitney. El valor p fue  $<0,001$  por lo que se **rechaza la igualdad de medias**

**FIGURA 4 - SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD**

Escalas	Total	Supervivientes	Muertes	Valor p
APACHE II	$12,3 \pm 5,6$	$11,1 \pm 5,8$	$14,1 \pm 4,7$	$<0,001$
SOFA	$5,0 \pm 2,5$	$3,9 \pm 1,9$	$6,6 \pm 2,4$	$<0,001$



**FIGURA 3 - MORTALIDAD SEGÚN SOPORTE VENTILATORIO**

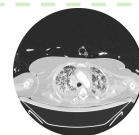


Se encontraron **diferencias estadísticamente significativas** ( $p = 0,013$ ) de mortalidad, entre los grupos de soporte ventilatorio (invasivo y no invasivo). Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson

#### DISCUSIÓN

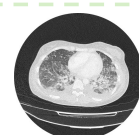
- La incidencia de SDRA en UCI hasta la aparición del SARS-CoV-2 era del 10,4%. A 29 de abril de 2021 la ocupación de camas UCI con COVID-19 en España era del 22,9%.
- El SDRA "clásico" solía producirse en un contexto de sepsis con otros fallos orgánicos, que aumentaban la probabilidad de malos resultados en las escalas de gravedad: APACHE II y SOFA. Sin embargo, el COVID-19 es principalmente respiratorio, por lo que presenta resultados más bajos.

**FIGURAS 6 y 7 - TC DE TÓRAX DE PACIENTES CON SDRA**



**SDRA por SARS-CoV-2**

- Parénquima pulmonar preservado
- Áreas en vidrio deslustrado → engrosamiento de septos interlobulillares
- Fibrosis pulmonar



**SDRA "clásico"**

- Edema
- Distribución vertical del gas
- Áreas de colapso en segmentos pulmonares dependientes

#### CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que se asocian a una mayor mortalidad durante el ingreso en la UCI por COVID-19:

- La **edad** avanzada ( $\geq 60$  años)
- Valores de **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** bajos al ingreso
- Altos niveles de **dímero D** y **LDH** al ingreso
- El uso de **terapia invasiva (VMI)**
- Una puntuación aumentada en las escalas **APACHE II** y **SOFA**

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ashton J. The pandemic of coronavirus: tackling the latest plague. J R Soc Med [Internet]. 2020 Mar 11;113(3):123-4.
- 2- Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Locante M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. Respir Physiol Neurobiol [Internet]. 2020 Aug;279:103455.
- 3- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med. 2020;46(6):1099-102.